

Revista

bioanálisis

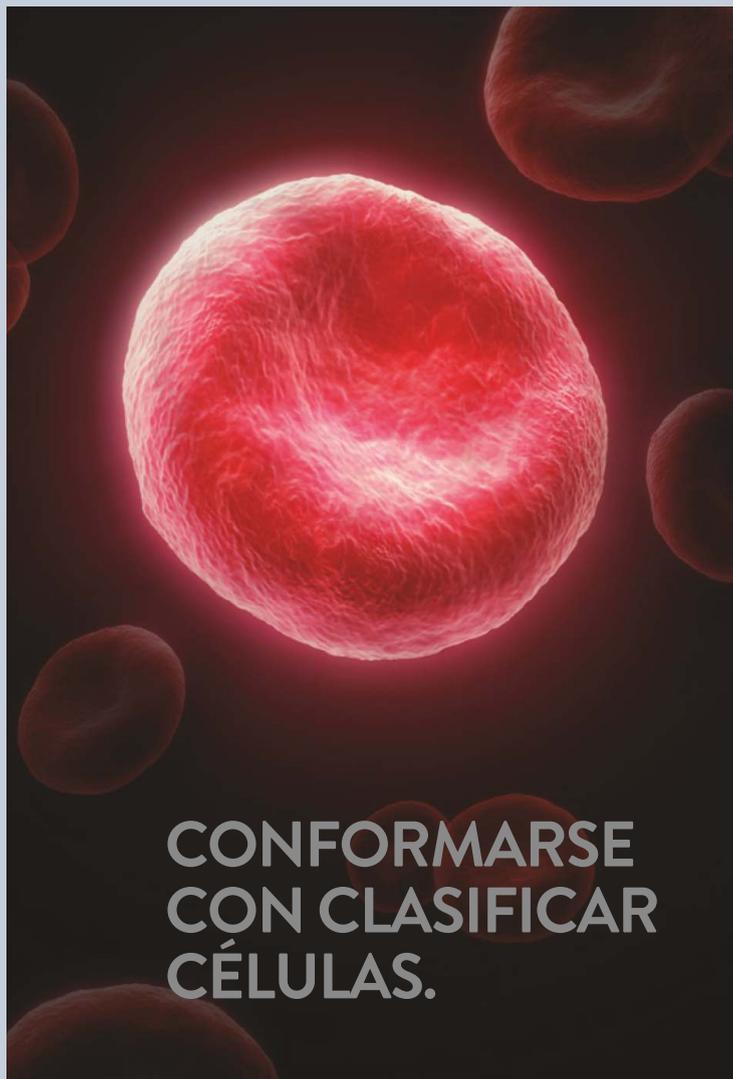
Año 13 - Número 77

Setiembre - Octubre 2017

www.revistabioanalisis.com



**MicroRNAs asociados al Cáncer de Cuello Uterino
y sus lesiones precursoras: Una revisión sistemática**



CONFORMARSE
CON CLASIFICAR
CÉLULAS.



O VER LA
INSPIRACIÓN
EN ACCIÓN.

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

CHOOSE TRANSFORMATION

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. Butty 240 P.12

011-5776-7200

CORE LAB TRANSFUSION MOLECULAR POINT OF CARE INFORMATICS

Abbott



CONGRESO
NACIONAL BIOQUIMICO

CUBRA XIV

1 AL 4 DE NOVIEMBRE
BARILOCHE | RIO NEGRO
PATAGONIA ARGENTINA

2017

AREAS TEMATICAS

QUIMICA CLINICA • HEMATOLOGIA • CITOLOGIA
ENDOCRINOLOGIA • BACTERIOLOGIA • INMUNOLOGIA • MICOLOGIA
INMUNOHEMATOLOGIA Y BANCO DE SANGRE • GENETICA
MICROBIOLOGIA CLINICA • EMERGENTOLOGIA
PARASITOLOGIA • VIROLOGIA • TOXICOLOGIA CLINICA
HEPATOLOGIA • NEUROBIOLOGIA • BIOQUIMICA INDUSTRIAL
TOXICOLOGIA LEGAL Y FORENSE • BROMATOLOGIA
BIOTECNOLOGIA • BIOQUIMICA DEL MEDIO AMBIENTE
NUTRICION • GESTION DE CALIDAD EN EL LABORATORIO

mas información

www.colbiorn.com.ar



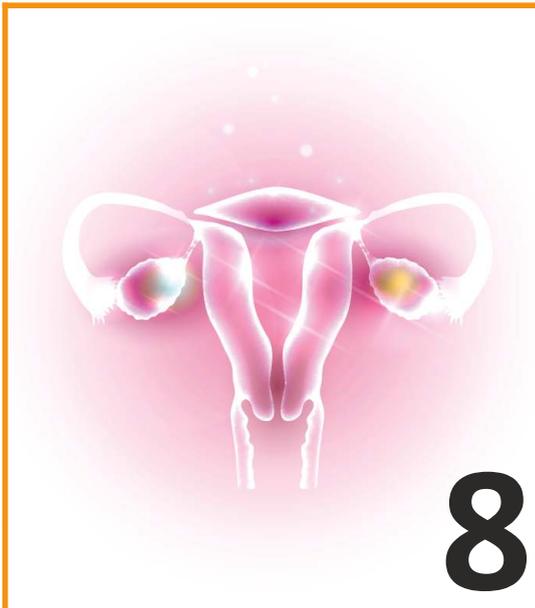
Editorial

La bioquímica es un área muy dinámica que avanza a la par de los nuevos descubrimientos en la biomedicina, la biología celular y molecular. En esta nueva edición encontrarán artículos que resaltan la importancia de estos campos necesarios para el avance de la bioquímica como son: la importancia de los microRNAs como potenciales biomarcadores pronóstico y diagnóstico en el cáncer de cuello uterino, una revisión donde describen las características microbiológicas, la patogenia y las manifestaciones clínicas más importantes que produce *k. kingae* en la edad pediátrica, la expresión de citoqueratinas en el cáncer de mama y la división en subtipos tumorales por inmunohistoquímica, la heterogeneidad de los fenotipos inflamatorios de los pacientes con EPOC y la importancia del recuento celular diferencial en esputo, la comparación de dos técnicas por inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de la 25(OH) vitamina D y la utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* y *Trichomonas vaginalis* en muestras genitales de mujeres.

Esperamos en esta nueva edición remitirles información que los ayude al buen desempeño de nuestra profesión.

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

Sumario



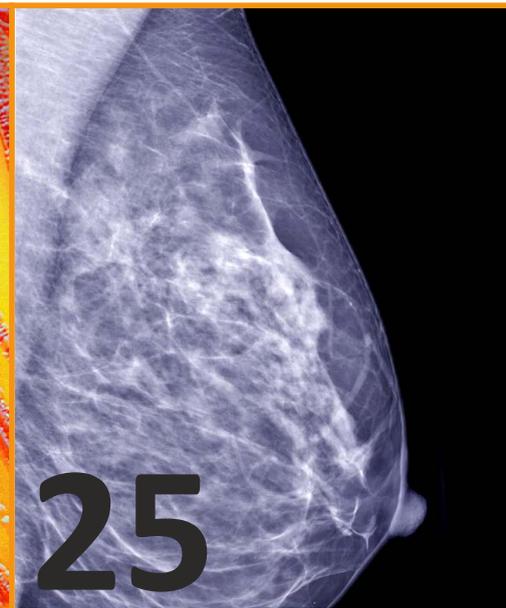
MicroRNAs asociados al Cáncer de Cuello Uterino y sus lesiones precursoras: Una revisión sistemática

El cáncer de cuello uterino (CCU) es uno de los más comunes en países de Centro y Sur América, África Oriental y el Sudeste Asiático, y lo relacionan con factores socioculturales, el acceso a servicios de salud, programas de prevención, control y esquemas de detección temprana deficientes. Los miRNAs tienen especial interés en oncología por su papel en el control de la expresión de genes reguladores del ciclo celular, alteración génica y su implicación en diferentes tipos de cáncer, tales como el CCU...



Kingella kingae: Un importante patógeno en los primeros 3 años de vida

Los niños son vulnerables a una serie de infecciones a las que los adultos tienen mayor resistencia y las etiologías y manifestaciones de las infecciones en los pacientes pediátricos son diferentes y más graves que las observadas en los adultos. *Kingella Kingae* es un claro ejemplo de ello ya que rara vez causa infecciones en personas mayores de 36 meses de edad. A continuación el Servicio de Bacteriología del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina y el Área de Diagnóstico Genómico y Bioquímico de Laboratorio MANLAB...



Expresión de citoqueratinas en el cáncer de mama y subtipos tumorales por inmunohistoquímica

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en todo el mundo. De acuerdo a estadísticas internacionales, anualmente se registran más de 1 millón de casos nuevos y la mitad de los mismos fallece por su causa. En el siguiente trabajo caracterizan el cáncer de mama en subtipos moleculares mediante la expresión inmunohistoquímica de las Ck5/6, Ck7, Ck8 y Ck18 asociados a los clásicos marcadores determinados y analizan la evolución clínica de los distintos subtipos.

Además...

Pág. 51: TecnoLab y Qiagen | Congreso HLA | IFI | SOGIBA 2017

Pág. 52: Presentación V Jornadas Bioquímicas de Cuyo

Pág. 53: MANLAB y MAYO MEDICAL LABORATORIES en la Embajada de EEUU

Pág. 54: Programa CUBRA XIV

Pág. 57: Agenda de Cursos y Congresos.

Pág. 62: Bioagenda de Empresas por rubro.



Heterogeneidad en los fenotipos inflamatorios de los pacientes con EPOC: rol del recuento celular diferencial en esputo

El tabaquismo es la principal causa de la EPOC, sin embargo, factores como la edad de diagnóstico, la historia previa de asma, exacerbaciones, predisposición genética y otros influirían en el desarrollo de la enfermedad. Esto estaría relacionado con los fenotipos de pacientes con EPOC, los cuales tendrían diferentes respuestas a los corticoides inhalados. Pensando en la hipótesis de que la presencia de eosinófilos en esputo podría constituir una estrategia para diferenciar fenotipos de pacientes con EPOC...

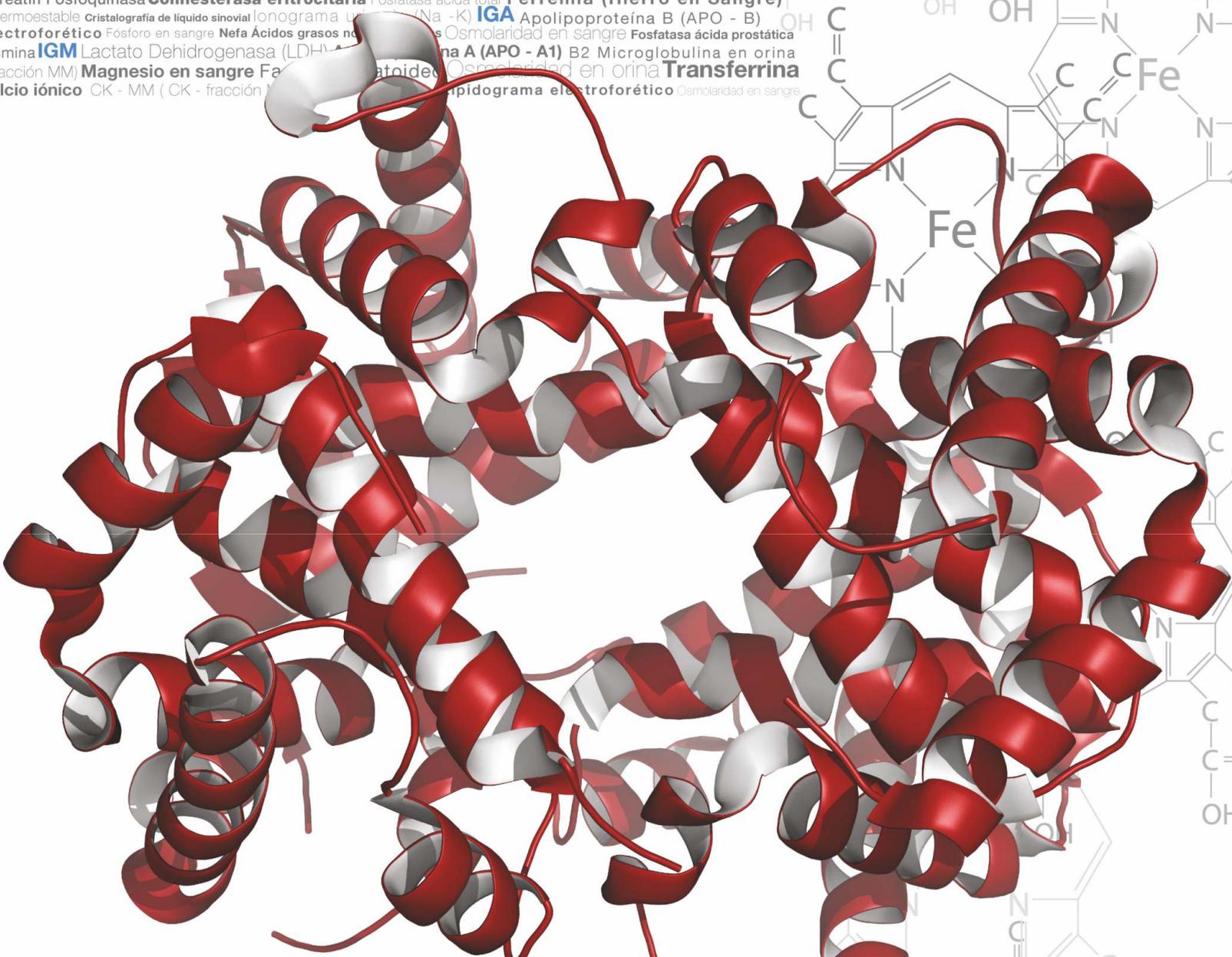
Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble implicada en el metabolismo fosfocálcico cuyo papel es fundamental en la formación y mineralización ósea. Actualmente, se han demostrado además sus acciones inmunomoduladoras, antiproliferativas y estimuladoras de la diferenciación celular que la relacionan con importantes patologías como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. La cuantificación de 25(OH) vitamina D total en sangre es el marcador más preciso del estado de la vitamina D en un individuo...

Utilidad de la reacción de polimerasa en cadena convencional para la detección de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* y *Trichomonas vaginalis* en muestras genitales de mujeres en consulta ambulatoria

Trichomonas vaginalis, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma spp.* son los microorganismos responsables de las infecciones de transmisión sexual (ITS), de patologías genito-urinarias en mujeres. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos han demostrado numerosas ventajas para el diagnóstico microbiológico, pero no han sido ampliamente estudiados para la detección de estos microorganismos. En el siguiente artículo implementan...

En sangre **Ácido láctico (lactato)** Creatina en orina Fósforo en orina **Calcio en orina** Etanol en orina
Alcalina ósea **Etanol en sangre** Creatina en sangre **Calcio en sangre** Amonio en sangre
Asina CK - MB (CK - fracción MB) Complemento C4 Amilasa en orina **IGG** Lipasa en sangre Aldolasa
deaminasa (ADA) **Lipoproteína a (Lpa)** Amilasa en sangre **Magnesio en orina** Microalbuminuria Citratu
asa CK (Creatinfosfoquinasa) **Ionograma plasmático (Na -K)** Isoenzimas de Fosfatasa Alcalina
Asto Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) **Proteinuria** Microalbuminuria **IGG**
Lactato Dehidrogenasa **Complemento C3** **Cálculo urinario (exámen físico - químico)**
Albumina en sangre Colinesterasa sérica (pseudolinesterasa) Enzima convertidora de angiotensina (ECA)
dehidrogenasa **Fructosamina** **Proteína C reactiva ultrasensible** Haptoglobina Oxaluria
de Creatin Fosfoquinasa **Colinesterasa eritrocitaria** Fosfatasa ácida total **Ferremia (Hierro en Sangre)**
a termoestable **Cristalografía de líquido sinovial** Ionograma urinario (Na -K) **IGA** Apolipoproteína B (APO - B) **Proteinuria**
Electroforético Fósforo en sangre **Nefa Ácidos grasos no esterificados** Osmolaridad en sangre Fosfatasa ácida prostática
asmina **IGM** Lactato Dehidrogenasa (LDH) **Apolipoproteína A (APO - A1)** B2 Microglobulina en orina
fracción MM) **Magnesio en sangre** Fosfatasa ácida **Proteinuria** Osmolaridad en orina **Transferrina**
Calcio iónico CK - MM (CK - fracción



En sangre **Ácido láctico (lactato)** Creatina en orina Fósforo en orina **Calcio en orina** Etanol en orina
Alcalina ósea **Etanol en sangre** Creatina en sangre **Calcio en sangre** Amonio en sangr
osina CK - MB (CK - fracción MB) Complemento C4 Amilasa en orina **IGG** Lipasa en sangre Aldolasa
deaminasa (ADA) **Lipoproteína a (Lpa)** Amilasa en sangre **Magnesio en orina** Microalbuminuria Citratu
asa CK (Creatinfosfoquinasa) **Ionograma plasmático (Na -K)** Isoenzimas de Fosfatasa Alcalina
Lactato Dehidrogenasa **Complemento C3** **Cálculo urinario (exámen físico - químico)**
Albumina en sangre Colinesterasa sérica (pseudolinesterasa) Enzima convertidora de angiotensina (ECA)
dehidrogenasa **Fructosamina** **Proteína C reactiva ultrasensible** Haptoglobina Oxaluria
de Creatin Fosfoquinasa **Colinesterasa eritrocitaria** Fosfatasa ácida total **Ferremia (Hierro en Sangre)**
a termoestable **Cristalografía de líquido sinovial** Ionograma urinario (Na -K) **IGA** Apolipoproteína B (APO - B) **Proteinuria**
Electroforético Fósforo en sangre **Nefa Ácidos grasos no esterificados** Osmolaridad en sangre Fosfatasa ácida prostática
plasmina **IGM** Lactato Dehidrogenasa (LDH) **Apolipoproteína A (APO - A1)** B2 Microglobulina en orina

QUÍMICA CLÍNICA EN MANLAB

En el Área de Química Clínica de MANLAB realizamos estudios de mediana y alta complejidad para complementar y ampliar la cartilla de prestaciones de los análisis de rutina que ofrece su laboratorio. Trabajamos como socios complementarios en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de enfermedades de los pacientes.

Contamos con el adecuado equipamiento para ofrecerle los resultados con la rapidez que caracteriza a MANLAB. El sector cuenta con tres equipos exclusivos para Hemoglobina Glicosilada donde se procesan diariamente más de 3.000 muestras por día y con dos equipos de química clínica donde se procesan más de 10.000 Inmunoglobulinas A, G y M mensualmente.

Nuestros resultados son validados bajo los más altos estándares de calidad analítica. Participamos activamente en programas de controles externos internacionales y realizamos la evaluación y desempeño diario de todas las prestaciones ofrecidas.

Así mismo, complementamos el servicio ofreciendo asistencia profesional para una correcta interpretación de los resultados.

Si le interesa saber más del Área de Química Clínica los invitamos a conocerla personalmente contactándose con la responsable Dr. Leonardo Jofré al (54 11) 4827 3649.

MicroRNAs asociados al Cáncer de Cuello Uterino y sus lesiones precursoras: Una revisión sistemática

 30 min.



Resumen

El cáncer de cuello uterino (CCU) es uno de los más comunes en países de Centro y Sur América, África Oriental y el Sudeste Asiático, y lo relacionan con factores socioculturales, el acceso a servicios de salud, programas de prevención, control y esquemas de detección temprana deficientes. Los miRNAs tienen especial interés en oncología por su papel en el control de la expresión de genes reguladores del ciclo celular, alteración génica y su implicación en diferentes tipos de cáncer, tales como el CCU. En la revisión que les acercamos a continuación destacan la importancia de miRNAs como potenciales biomarcadores pronóstico y diagnóstico. Encontrarán una actualización sobre miRNAs asociados al CCU y sus lesiones precursoras, además generan un recurso de recopilación y consulta valioso para orientar futuras investigaciones de medicina molecular en este campo.



Oliva Alexandra Guerrero-Gómez¹,
Milena Guerrero-Florez²

1. Tesista Biología Universidad de Nariño. Pasto, Colombia e-mail: bioalexagg@udenar.edu.co

2. Magister Ciencias Microbiología. Estudiante Doctorado Biotecnología. Coordinadora Microbiología Proyecto Investigación - Universidad de Nariño. Grupo de Investigación en Salud Pública, Centro de Estudios en Salud de la Universidad de Nariño. Pasto, Colombia. e-mail: milenague@udenar.edu.co

Fecha de recepción: noviembre 29 - 2015

Fecha de aceptación: junio 28 - 2016

Rev Univ. Salud. 2016;18(1):345-363.

Introducción: Los miRNAs tienen especial interés en oncología por su papel en el control de la expresión de genes reguladores del ciclo celular, alteración génica y su implicación en diferentes tipos de cáncer, tales como el cáncer de cuello uterino (CCU). **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica, en bases de datos, donde establecieron asociación de miRNAs con CCU. Se analizó la localización genómica y cromosómica de miRNAs, la clasificación funcional, grupos de miRNAs al que pertenecen y su implicación en la progresión de este cáncer. **Resultados:** Se incluyeron 139 artículos científicos sobre miRNAs relacionados al CCU. Se identificó un total de 272 miRNAs, de los cuales 252 miRNAs con expresión diferencial en tejidos con CCU: 97 sobre-expresados, 88 infra-expresados y 67 miRNAs con perfiles de expresión variable. La mayoría de miRNAs asociados al CCU se encontraron en los cromosomas 1, 14, 19 y X, así como en regiones intrónicas e intergénicas. Se identificaron miRNAs en procesos asociados al control del ciclo celular. **Conclusión:** Con esta revisión se destaca la importancia de miRNAs como potenciales biomarcadores pronóstico y diagnóstico, se brinda una actualización sobre miRNAs asociados al CCU y sus lesiones precursoras y se genera un recurso de recopilación y consulta valioso para orientar futuras investigaciones de medicina molecular en este campo. Se recomiendan más estudios experimentales para esclarecer los mecanismos de los miRNAs en desarrollo del CCU.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino; microRNAs; biomarcadores; diagnóstico; biología molecular. (Fuente: DeCS, Bireme).

Introducción

El CCU es un grave problema de salud pública a nivel mundial y constituye una de las neoplasias malignas más frecuentes en la población femenina (1,2). Datos recientes muestran a este cáncer como uno de los más comunes en países de Centro y Sur América, África Oriental y el Sudeste Asiático (3,4), y lo relacionan con factores socioculturales, el acceso a servicios de salud, programas de prevención, control y esquemas de detección temprana deficientes. Estudios clínicos, epidemiológicos y moleculares asocian la infección de los Virus del Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) con el desarrollo de este cáncer (5-8). Los tipos de VPH-AR más prevalentes en el mundo son 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, tales hallazgos han permitido formular recomendaciones para el diseño y uso de nuevas vacunas contra este virus.

La introducción de nuevas vacunas profilácticas contra VPH (9), las nuevas técnicas moleculares para la detección de este virus y la utilización en tamizaje de rutina de la prueba de Papanicolaou (10) han reducido notablemente la incidencia del CCU. A pesar de estos avances científicos y los esfuerzos por controlar su aparición, cada año miles de mujeres padecen y mueren a causa de esta neoplasia, forzando a reflexionar sobre la manera como se implementan los programas de control y se utilizan los esquemas de seguimiento para combatir esta enfermedad.

Nuevos enfoques de investigación

buscan comprender los complejos mecanismos de alteración en cáncer a nivel molecular, creando la posibilidad de elaborar novedosas herramientas de caracterización y desarrollar terapias génicas dirigidas (11) apoyando cada vez más el desarrollo de la medicina molecular personalizada. En este sentido, los microRNAs (miRNAs) pueden servir como potenciales blancos de pronóstico y diagnóstico de cualquier enfermedad, y poco a poco constituyen una de las áreas más novedosas y crecientes de investigación en la ciencia médica moderna.

Los miRNAs son un grupo de pequeños RNAs (19 a 25 nucleótidos de longitud), no codificantes, conservados evolutivamente, que participan en la regulación génica post-transcripcional (12,13). Por tal razón, los miRNAs intervienen en procesos celulares importantes, como diferenciación celular, proliferación celular, apoptosis y el desarrollo del cáncer¹⁴. Alrededor del 50% de los miRNAs se localizan en regiones asociadas con cáncer,

como sitios frágiles y en regiones de amplificación o pérdida de heterocigosidad (15). La importancia de los miRNAs en la oncogénesis obedece principalmente a su localización y a las alteraciones en los niveles de expresión de estos RNAs (14,16,17).

La comparación de perfiles de expresión de miRNAs entre tejidos sanos y tejidos con cáncer, ha permitido establecer una asociación entre la expresión aberrante de miRNAs y el desarrollo del cáncer (18-20). Se ha reportado alteración de los perfiles de expresión de miRNAs en diferentes tipos de cáncer tales como el de mama, cervical, de colon, pulmón, ovario y próstata (21-23). Además, existen evidencias sobre el papel que tiene estos miRNAs en las etapas iniciales, de progresión y desarrollo del cáncer, lo que ha motivado estudiar el papel biológico de los miRNAs en el CCU, y sus lesiones precursoras conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) (24).

En la presente investigación se recopiló información científica publicada entre 2007 y 2015; con el objetivo de revisar aspectos celulares y moleculares de los miRNAs asociados al CCU. Se proporciona información sobre localización cromosómica y genómica, expresión diferencial y desregulación de miRNAs evidenciando el potencial papel de los miRNAs como biomarcadores y su potencial uso como herramienta diagnóstica y pronóstica en CCU.

Materiales y métodos

La presente revisión sistémica de literatura científica analiza miRNAs asociados al CCU y sus lesiones precursoras. La búsqueda de literatura se efectuó en las siguientes bases de datos: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), PubMed Central (PMC) (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc), Springer Link (<http://link.springer.com/>) y Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), empleando los siguientes términos de búsqueda: "microRNAs and



IACA
LABORATORIOS

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

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



FUN. BIOCQUIM. ARGENTINA
Acreditado Mat. N° 00021

Asociación Laboratorios
de Alta Complejidad

ISO 9001:2008

Cervical Cancer”, “miRNAs and Cervical Can-cer”, “microRNAs and Cervical Carcinoma” y “miRNAs and Cervical Carcinoma”.

Se seleccionaron y analizaron artículos científicos publicados en inglés en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2015. Como parámetros de calidad de cada publicación se tuvo en cuenta el factor de impacto de la revista, además de que cumplieran con alguna de las siguientes características: (1) perfiles de expresión de miRNAs en pacientes con CCU; (2) comparación entre especímenes con CCU, ya sea con el tejido normal adyacente cervical o tejidos cervicales normales de sujetos sanos; (3) miRNAs expresados diferencialmente entre estados cancerosos y normales; y (4) método para la validación de los resultados descriptivos. Se excluyeron los estudios de perfiles a partir de sueros de pacientes con CCU (dado que el objetivo fue analizar la progresión en CCU) y los artículos de revisión.

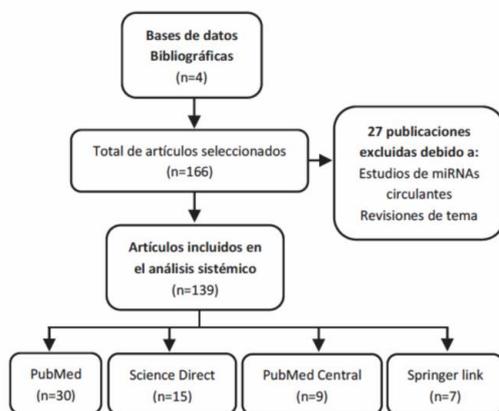
De cada estudio, se registró la siguiente información: autor, año de publicación, tipo y número de muestras, técnicas moleculares utilizadas, miRNAs presentes, localización cromosómica y genómica, clasificación funcional, expresión diferencial y desregulación de los miRNAs.

Resultados y Discusión

El proceso de selección de las publicaciones sobre la asociación de miRNAs con el desarrollo de CCU se resume en la figura 1; en la búsqueda sistémica de artículos, inicialmente se identificaron 166 publicaciones, sin embargo, 27 estudios fueron excluidos por tratarse de investigaciones sobre miRNAs circulantes, es decir, miRNAs que están presentes en diversos fluidos corporales como la sangre, y revisiones de tema.



Figura 1. Diagrama de flujo para el proceso de selección de artículos sobre los miRNAs implicados en el desarrollo del CCU



Los miRNAs asociados al CCU analizados en la presente investigación se obtuvieron de 139 publicaciones seleccionadas por cumplir con los requisitos de análisis, de las cuales el 21.59% de los artículos se obtuvieron de la Base de datos PubMed, seguido por Science Direct (10.79%), PubMed Central (6.47%) y Springer link (5.03%). En la figura 2 se indica la asociación entre el número de

publicaciones y las bases de datos, así como también el número de divulgaciones científicas compartidas entre dos bases de datos: PubMed y PubMed Central compartieron el 40.28% de las publicaciones, PubMed y Science Direct el 10.79%, y finalmente, PubMed y Springer link comparten el 5.03%.



Figura 2. Diagrama de asociación entre revistas y el número de publicaciones sobre la relación entre los miRNAs y el CCU: PubMed, Science Direct, PubMed Central y Springer link

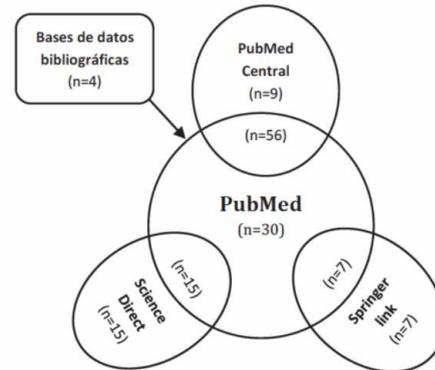
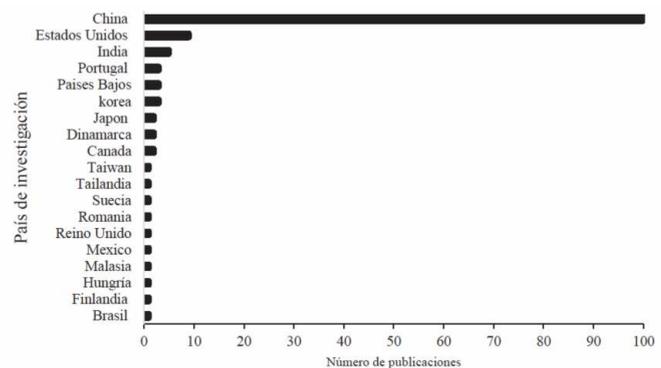


Gráfico 1. Número de publicaciones sobre miRNAs asociados al CCU por país



Para identificar miRNAs y determinar los perfiles de expresión de miRNAs entre tejidos con cáncer y tejidos normales del cuello uterino, los estudios analizados utilizaron una gran variedad de técnicas moleculares, tales como microarreglos, ensayo luciferasa, secuenciación, clonación y RT-qPCR (PCR cuantitativa con transcripción inversa).

La literatura analizada ha sido publicada en diversas partes del mundo. En el gráfico 1, se muestra un 71.94% de los estudios provenientes de China, seguido de 6.47% en Estados Unidos y el 3.59% en India. Mientras tanto, hay 32 publicaciones de Canadá, Dinamarca y Japón. Países como Brasil, Finlandia, Hungría, Malasia, México, Reino Unido, Rumania, Suecia, Tailandia y Taiwán aportaron cada uno, una investigación sobre la asociación entre miRNAs y el desarrollo del



PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

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

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

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



Consultar alcance en
www.oaa.org.ar



RIQAS



STAMBOULIAN
LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

Centro de Atención Telefónica
2206-6000

www.stamboulían.com.ar

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

CCU. En Latinoamérica son muy escasos los estudios sobre la implicación de los miRNAs con el desarrollo del CCU.

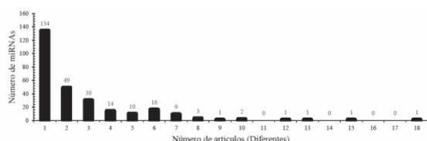
Los 139 artículos de investigación que cumplieron con los criterios de análisis describen 272 miRNAs implicados en el CCU, de los cuales, 134 miRNAs son reportados en un estudio cada uno, 49 miRNAs son reportados en dos estudios y 30 miRNAs son reportados en tres publicaciones.

Se encontró un miRNA (miR-21) como uno de los más frecuentes, reportado en 18 investigaciones diferentes, uno de los más importantes reportados en la literatura científica mundial por su relación con la aparición varios tipos de cáncer, entre ellos, cáncer de mama, colon y cuello uterino (25-32) (Gráfico 2).

A continuación, se analizan ciertas características de los miRNAs asociados al CCU, entre ellas, localización genómica y cromosómica, grupos de miRNAs asociados al CCU y los perfiles de expresión en los tejidos cancerosos de cuello uterino.



Gráfico 2. Número de miRNAs asociados al CCU, reportados en 139 publicaciones 2007-2015



Localización genómica: Los miRNAs pueden posicionarse en diversos lugares del genoma, incluyendo regiones intrónicas, exónicas e intergénicas (33). La mayoría de miRNAs asociados al CCU se localizan en regiones intrónicas e intergénica: el 45.59% de estos miRNAs se encuentran en la región intrónica y el 44.85% en regiones intergénica, mientras tanto, 5.51% se localizan en exones (Tabla 1S); lo cual confirma lo reportado por Rodríguez *et al.* (2004), quienes encontraron que aproximadamente 40% de los miRNAs se encuentran dentro de intrones de genes codificantes de proteínas y menos del 10% en regiones de transcripción larga de ARN no codificante.

Localización cromosómica:

Existen evidencias que establecen una relación entre la posición genómica de miRNAs y las regiones del genoma, cuya alteración o mutación se ha asociado con cáncer (15). Reshmi *et al.* identificaron miRNAs en sitios frágiles del genoma relacionados con CCU, proporcionando un marco regulador sobre los miRNAs que



Tabla 1S. Localización genómica de los miRNAs asociados al CCU

Región Genómica*	miRNAs**	Total miRNAs
E.	miR-194-2*, miR-920, miR-622, miR-630*, let-7b, miR-424	6
E.-lg.	miR-21, miR-155	2
E.-I.	miR-204, miR-196b, miR-7-1, miR-15a, miR-20a, miR-18a, miR-224*	7
lg.	miR-181a-1, miR-29b-2, miR-137*, miR-101-1, miR-34a, miR-200a, miR-429*, miR-200b, miR-92b, miR-557, miR-181b-1, miR-29c, miR-375, miR-26b, miR-149, miR-135a-1, miR-138-1, miR-572, miR-576, miR-581, miR-9-2*, miR-145, miR-143, miR-584, miR-146a, miR-133b, miR-588, miR-148a, miR-129-1, miR-182, miR-183, miR-29a, miR-29b-1, miR-320a, miR-124-1, miR-124-2, miR-30b, miR-30d, miR-31, miR-146b, miR-210, miR-129-2, miR-610, miR-130a, miR-192, miR-34b, miR-100, miR-125b-1, miR-141, miR-200c, miR-135a-2, miR-337, miR-127, miR-136, miR-345, miR-432, miR-433, miR-134, miR-299, miR-323, miR-376a, miR-376c, miR-379, miR-411, miR-485, miR-487a, miR-494, miR-495, miR-654, miR-329-1, miR-203, miR-422a, miR-7-2, miR-365, miR-193b, miR-138-2, miR-196a, miR-132, miR-212, miR-451, miR-10a, miR-142, miR-187, miR-122, miR-525, miR-23a*, miR-27a, miR-181c, miR-769, miR-150, miR-99b, miR-125a, miR-371a, miR-372, miR-373, miR-512-1, miR-512-2, miR-18b, miR-518a-2, miR-518b, miR-518f, miR-522, miR-523, hsa-miR-517a, miR-517c, miR-518a-1, miR-124-3, miR-130b, miR-221, hsa-miR-223, miR-19b-2, miR-106a, miR-363, miR-20b, miR-92a-2, miR-450, miR-507, miR-513, miR-513c, miR-542, let-7e, let-7i.	122
I.	miR-186, miR-1262, miR-1273g, miR-1273f, miR-5095, miR-30e, miR-1290, miR-765, miR-214, miR-135b, miR-205, miR-194-1, miR-215, miR-558, miR-10b, miR-1246*, miR-1244, miR-191, miR-425, miR-26a-1, miR-15b, miR-16-2, miR-28, miR-922, miR-218*, miR-95, miR-3138, miR-5096, miR-575, miR-302a, miR-302b, miR-302c, miR-302d, miR-367, miR-103a-1, miR-449a, miR-449b, miR-582, miR-378, miR-1271, miR-30a, miR-548b, miR-3144, miR-339, miR-590*, miR-25, miR-93, miR-106b, miR-335, miR-486, miR-548d, miR-661, miR-151, miR-491, miR-101-2, miR-23b, miR-27b, miR-455, miR-181a-2, miR-181b-2, miR-199b, miR-126, miR-603, miR-606, miR-346, miR-107, miR-609, miR-483, miR-139, miR-34c, miR-548c, miR-148b, miR-26a-2, miR-617, miR-619, miR-16-1, miR-17, miR-19b-1, miR-19a, miR-92a-1, miR-625, miR-487b, miR-539, miR-211, miR-629, miR-940, miR-140, miR-328*, miR-195, miR-324, miR-497, miR-152, miR-301a, miR-338, miR-1-2, miR-133a-1, miR-199a, miR-638, miR-641, miR-330, miR-642, miR-663, miR-103a-2, miR-1-1, miR-94, miR-125b-2, miR-99a, miR-802, miR-185, miR-301b, miR-1286, miR-361, miR-98, miR-500, miR-501, miR-374, miR-545, miR-9-1, miR-574, miR-342, let-7c, let-7g, let-7a, let-7d.	124
I.-lg.	miR-133a-2	1
Ind.	miR-4271, miR-944*, miR-1255a, miR-3926, miR-875*, miR-1287*, miR-3663, miR-744, miR-4327, miR-888	10

* E.=Exón, E.-lg.=Exón-Intergénico, E.-I.=Exón-Intrón, lg.=Intergénico, I.=Intrón, I.-lg.=Intrón-Intergénico, Ind.=Indeterminado.

** Los miRNAs marcados con * fueron obtenidos de las siguientes publicaciones:³⁴⁻⁴⁸.

informado la asociación del cromosoma 1 con la transformación maligna en CCU y otros tipos de cáncer como de mama, colon e hígado (51-53).

Grupos de miRNAs: Los miRNAs se distribuyen en los cromosomas, individualmente, o en grupos. Cuando se

puede tener un papel importante en el desarrollo de la oncogénesis de cuello uterino (49), lo anterior permitió identificar la distribución de miRNAs sobre la base de la localización cromosómica en el CCU; los cromosomas 1, 14, 19 y X contienen más miRNAs que otros, en tanto, el cromosoma 18 contiene menos miRNAs lo cual obedece a su menor longitud (Tabla 1). Se identificó un gran número de miRNAs en el cromosoma 19, específicamente en las regiones 19p13 y 19q13.4. La región cromosómica 19q13.4 contiene el mayor grupo de miRNAs (conocida como el grupo de miRNAs en el cromosoma 19 "C19MC"). La región cromosómica 19q13 ha sido ampliada en varios tipos de cáncer, incluyendo el CCU (50). Estudios previos han

distribuyen en grupos, los miRNAs se localizan a corta distancia en el mismo cromosoma. Según la base de datos miRBase (54,55), aproximadamente el 40% de los miRNAs se organizan en grupos. Los miembros de un grupo de miRNAs tienden a co-expresarse participando conjuntamente en diversos procesos fisiológicos y patológicos como el cáncer (56).

Un caso típico, es el grupo miR-17-92, el cual ha sido reportado en varios tipos de neoplasias, como cáncer de colon, mama, pulmón, próstata, páncreas, tiroides, tracto gastrointestinal, leucemia, mieloma múltiple y linfomas de células B (57-64).

Los miRNAs presentes en este

grupo(miR-17, miR-18a, miR-19a/b, miR-20a, miR-92) se localizan en el cromosoma 13 y están sobre-expresados en el CCU, mostrando que el grupo miR-17-92 actúa como oncogén en este tipo de cáncer (65-68).

Hay pocos estudios que muestran el papel de los grupos de miRNAs en CCU. En 2013, Cai et al. identificaron el papel del grupo miR-302/367 en el bloqueo del crecimiento de las células cancerosas y la formación del tumor por la infra-regulación de las proteínas Ciclina-D1 y AKT1 y la sobre-regulación de las proteínas celulares inhibidoras p27 y p21 (69). En la tabla 2, se muestran 20 grupos de miRNAs implicados en el CCU e involucrados en varias vías de señalización celular, regulación de carcinogénesis, y que podrían ser útiles como blancos de diagnóstico, pronóstico o tratamiento de este tipo de cáncer (70).

Hay evidencias sobre la asociación entre grupos de miRNAs y sus blancos de alteración, los cuales generalmente son genes que participan en funciones de crecimiento,

migración e invasión de las células cancerosas (51,65,67,68,71,72). No obstante, el mecanismo biológico de los grupos de miRNAs en el desarrollo y progresión del CCU es un campo de investigación emergente que requiere mayor estudio.

Perfiles de expresión de miRNAs: En esta revisión se identificaron 252 miRNAs expresados diferencialmente en cualquier etapa del tejido cervical normal y progresión a cáncer. De este total, 97 miRNAs están sobre-expresados y 88 miRNAs infra-expresados; 67 miRNAs mostraron perfiles de expresión variables probablemente en razón de las notorias diferencias en las muestras de la población analizada, condiciones y etapas del CCU seleccionados para cada estudio. (Figura 3)

Uno de los primeros estudios realizados sobre la implicación de miRNAs en CCU, se publicó en 2007, donde secuenciaron 166 miRNAs en tejido normal y tejido canceroso, encontraron seis miRNAs con perfiles de expresión diferencial; let-7b, let-7c, miR-23b, miR-143 y miR-196b con perfil

infra-expresado en líneas celulares y tejidos cancerosos respecto a tejido normal y miR-21 se encontró sobre-expresado (73). En otro estudio se analizaron 157 miRNAs obtenidos por RT-PCR e identificaron 68 miRNAs sobre-expresados y dos infra-expresados en células cancerosas, destacándose miR-9, miR-127, miR-133a, miR-133b, miR-145, miR-199a, miR-199b, miR-199s y miR-214 con un mayor incremento en sus perfiles de expresión, mientras miR-149 y miR-203 mostraron perfiles de expresión más bajos (74).

Análisis de microarreglos, mostraron que miR-182, miR-183 y miR-210 sobre-expresados y miR-128, miR-143, miR-145 y miR-195 infra-expresados en el CCU, respecto a tejido normal^{44,75}. Varios miRNAs se clonaron a partir de tejido normal, líneas celulares, tejidos infectados con VPH y tejidos con cáncer de los cuales, miR-15b, miR-16, miR-146a y miR-155 se encontraron sobre-expresados y miR-143, miR-145 y miR-128 infra-expresados (22,76,77). Otro estudio mostró que miR-886-5p se sobreexpresa en los carcinomas de células escamosas de cue-

DESDE 1978

ANÁLISIS GENÉTICOS, MEDICINA DE PRECISIÓN.

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

Labmedicina ofrece estudios de diagnóstico molecular, permitiendo identificar y actuar ante numerosas enfermedades de origen genético.

El saber, es prevención.



CALIDAD ACREDITADA ISO15189
Alcances de acreditación en www.oaa.org.ar

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

www.labmedicina.com


Tabla 1. Localización cromosómica de los miRNAs asociados al CCU

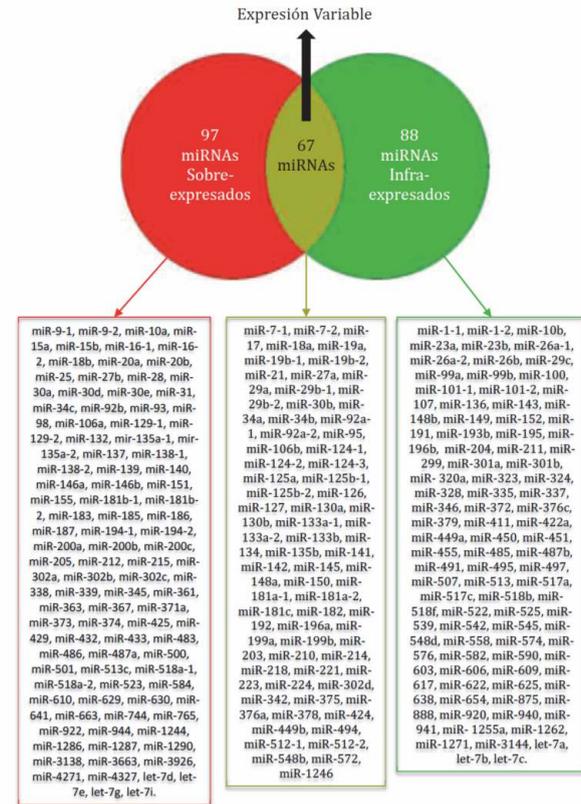
Chr.	miRNAs	Total miRNAs
1	miR-181a-1, miR-29b-2, miR-137, miR-101-1, miR-34a, miR-200a, miR-429, miR-200b, miR-92b, miR-557, miR-181b-1, miR-29c, miR-186, miR-1262, miR-1273g, miR-1273f, miR-5095, miR-30e, miR-1290, miR-765, miR-214, miR-135b, miR-205, miR-194-1, miR-215, miR-9-1.	26
2	miR-375, miR-26b, miR-149, miR-558, miR-10b, miR-1246, miR-1244	7
3	miR-135a-1, miR-138-1, miR-191, miR-425, miR-26a-1, miR-15b, miR-16-2, miR-28, miR-922, miR-4271, miR-944, let-7g.	12
4	miR-572, miR-576, miR-218, miR-95, miR-3138, miR-5096, miR-575, miR-302a, miR-302b, miR-302c, miR-302d, miR-367, miR-574, miR-1255a.	14
5	miR-581, miR-9-2, miR-145, miR-143, miR-584, miR-146a, miR-103a-1, miR-449a, miR-449b, miR-582, miR-378, miR-1271	12
6	miR-133b, miR-588, miR-30a, miR-548b, miR-3144	5
7	miR-148a, miR-129-1, miR-182, miR-183, miR-29a, miR-29b-1, miR-339, miR-590, miR-25, miR-93, miR-106b, miR-335, miR-196b	13
8	miR-320a, miR-124-1, miR-124-2, miR-30b, miR-30d, miR-486, miR-548d, miR-661, miR-151, miR-3926, miR-875	11
9	miR-204, miR-31, miR-491, miR-101-2, miR-23b, miR-27b, miR-455, miR-181a-2, miR-181b-2, miR-199b, miR-126, miR-7-1, let-7a, let-7d	14
10	miR-146b, miR-603, miR-606, miR-346, miR-107, miR-609, miR-1287, miR-3663	8
11	miR-194-2, miR-210, miR-129-2, miR-610, miR-130a, miR-192, miR-34b, miR-100, miR-125b-1, miR-483, miR-139, miR-34c	12
12	miR-920, miR-141, miR-200c, miR-135a-2, miR-548c, miR-148b, miR-26a-2, miR-617, miR-619, let-7i	10
13	miR-622, miR-16-1, miR-17, miR-19b-1, miR-19a, miR-92a-1, miR-15a, miR-20a, miR-18 ^a	9
14	miR-337, miR-127, miR-136, miR-345, miR-432, miR-433, miR-134, miR-299, miR-323, miR-376a, miR-376c, miR-379, miR-411, miR-485, miR-487a, miR-494, miR-495, miR-654, miR-329-1, miR-203, miR-625, miR-487b, miR-539, miR-342	24
15	miR-630, miR-422a, miR-7-2, miR-211, miR-629	5
16	miR-365, miR-193b, miR-138-2, miR-940, miR-140, miR-328	6
17	miR-21, miR-196a, miR-132, miR-212, miR-451, miR-10a, miR-142, miR-195, miR-324, miR-497, miR-152, miR-301a, miR-338, miR-744	14
18	miR-187, miR-122, miR-1-2, miR-133a-1	4
19	miR-525, miR-23a, miR-27a, miR-181c, miR-769, miR-150, miR-99b, miR-125a, miR-371a, miR-372, miR-373, miR-512-1, miR-512-2, miR-518a-2, miR-518b, miR-518f, miR-522, miR-523, miR-517a, miR-517c, miR-518a-1, miR-199a, miR-638, miR-641, miR-330, miR-642, let-7e	27
20	miR-124-3, miR-663, miR-103a-2, miR-1-1, miR-941, miR-133a-2	6
21	miR-155, miR-125b-2, miR-99a, miR-802, miR-4327, let-7c	6
22	miR-130b, miR-185, miR-301b, miR-1286, let-7b	5
X	miR-424, miR-221, miR-223, miR-19b-2, miR-106a, miR-363, miR-18b, miR-20b, miR-92a-2, miR-450, miR-507, miR-513, miR-513c, miR-361, miR-98, miR-500, miR-501, miR-374, miR-545, miR-224, miR-888, miR-542	22

* Chr. = Cromosoma.

Tabla 2. Grupos y familias de miRNAs implicados en CCU con su

Grupos de miRNAs	miRNAs en el grupo	Familias de miRNAs	Chr.*
miR-133a-2 ~ 1-1	miR-1-1, -133a-2		20
miR-1-2 ~ 133a-1	miR-1-2, -133a-1	miR-1 → (1-1, 1-2, 206) miR-133 → (133a, 133b)	18
miR-133b ~ 206	miR-133b, -206		6
miR-17 ~ 92	miR-17, -18a, -19a, -19b-1, -20a, -92-1	miR-17 → (17, 18a, 18b, 20a, 20b, 93, 106a, 106b)	13
miR-106a ~ 363	miR-106a, -18b, -20b, -19b-2, -92-2, -363	miR-19 → (19a, 19b-1, 19b-2) miR-363 → (363) miR-25 → (25, 92a-1, 92a-2, 92b)	X
miR-106b ~ 25	miR-106b, -93, -25		7
miR-23a ~ 27a ~ 24-2	miR-23a, -27a, -24-2	miR-23 → (23a, 23b, 23c) miR-24 → (24-1, 24-2) miR-27 → (27a, 27b)	19
miR-23b ~ 27b ~ 24-1	miR-23b, -27b, -24-1		9
miR-29a ~ 29b-1	miR-29a, -29b-1	miR-29 → (29a, 29b-1, 29b-2, 29c)	7
miR-29b-2 ~ 29c	miR-29b-2, -29c		1
miR-34b ~ 34c	miR-34b, -34c	miR-34 → (34a, 34b, 34c)	11
miR-183 ~ 96 ~ 182	miR-183, -96, -182	miR-183 → (183) miR-96 → (96) miR-182 → (182)	7
miR-125a ~ let-7c ~ 99b	miR-125a, -99b, let-7e		19
miR-let-7c ~ 99a	let-7c, miR-99a	Let-7 → (a-1, a-2, a-3, b, c, d, e, f-1, f-2, g, i) miR-99 → (99a, 99b, 100) miR-125 → (125a, 125b-1, 125b-2)	21
miR-100 ~ let-7a-2	miR-100, let-7a-2		11
miR-181a-1 ~ 181b-1	miR-181a-1, -181b-1		1
miR-181a-2 ~ 181b-2	miR-181a-2, -181b-2	miR-181 → (181a-1, 181a-2, 181b-1, 181b-2, 181c, 181d)	9
miR-181c ~ 181d	miR-181c, -181d		19
miR-199a-2 ~ 214	miR-199a-2, -214	miR-199 → (199a-1, 199a-2, 199b) miR-214 → (214, 3120)	1
miR-302s	miR-302a, -302b, -302c, -302d, -367	miR-302 → (302a, 302b, 302c, 302d, 302e, 302f) miR-367 → (367)	4

* Chr = Cromosoma.


Figura 3. Número de miRNAs expresados diferencialmente en el desarrollo del CCU.


lo uterino (SCC) en comparación con el tejido normal adyacente, mientras miR-302d, miR-346, miR-518b y miR-610 se infra-expresan (78). Cuatro nuevos miRNAs (miR-1273f, miR-1273g, miR-5095 y MIR-5096) se han descubierto durante la búsqueda de los sitios frágiles relacionados con CCU, los cuales han sido observados en líneas celulares y tejidos cancerosos pero no en tejido normal (49).

Conforme se han avanzado las investigaciones sobre miRNAs asociados al CCU, el número de miRNAs implicados en el desarrollo del CCU se ha incrementado considerablemente, donde se han descrito varios miRNAs sobre-expresados e infra-expresados en los tejidos cervicales cancerosos (79-82); entre ellos, los miRNAs sobre-regulados: miR-10b, miR-15a, miR-16, miR-17, miR-20b, el miR-21, miR-93, miR-106a, miR-106b, miR-130b, miR-146b -5p, miR-155, miR-185, miR-195, miR-339-5p, miR-625, miR-941 y miR-1224-5p; y los infra-regulados: miR-99a, miR-100, miR-125, miR-139-5p, miR-139-3p, miR-145, miR-199a, miR-199b-5p, miR-149, miR-328, miR-375, miR-379, miR-381, miR-497, miR-574-3p, y miR-617, incluyendo los ARNm diana que tienen estos miRNAs y como contribuyen al desarrollo de este cáncer (25,79,80,83-89).

El CCU se relaciona con la infección persistente de genotipos específicos de VPH, sin embargo, el conocimiento sobre todas las alteraciones genéticas y moleculares involucradas en esta patología requiere más estudios. Recientemente, se han identificado mecanismos moleculares para explicar el proceso tumoral y desarrollo del CCU

(90,91). La expresión aberrante de miRNAs ha sido reconocida como un mecanismo molecular importante que conduce a la carcinogénesis, dada la capacidad que tienen los miRNAs de regular la expresión de gran cantidad de genes implicados en procesos celulares importantes, e influir en la regulación de las vías de señalización relacionadas con el cáncer (14,92,93).

En esta revisión, numerosos estudios muestran la correlación entre los miRNAs y la carcinogénesis de cuello uterino; mediante la comparación de los perfiles de expresión de miRNAs, entre tejidos cancerosos y tejidos cervicales normales, la identificación de miRNAs con perfiles de expresión alterados en los tejidos con cáncer de cuello uterino (94-97), sugiriendo a la expresión aberrante de miRNAs como un factor importante en el desarrollo de este cáncer. No obstante, la función de la mayoría de miRNAs descritos en CCU continúa sin elucidarse. Lo anterior se podría atribuir en parte a inconsistencias en los perfiles de expresión de los miRNAs reportados en diferentes estudios (Figura 3)

(19), bien por el tipo de muestras analizado, antecedentes genéticos y ambientales de los donantes, características clínico-patológicas y las plataformas de análisis utilizadas para la interpretación de los perfiles de expresión de los miRNAs (98). La expresión génica de cada miRNA es única de cada paciente, de cada tejido normal y canceroso de un mismo paciente y entre individuos, en este sentido, un estudio de SNPs (Polimorfismo de nucleótido único) podría servir de complemento a estos análisis.

Otra causa de variación en los perfiles de expresión de miRNAs se establece por la presencia de mutaciones cromosómicas tales como deleciones, inserciones, traslocaciones o la combinación de alteraciones genéticas y epigenéticas que conllevan a la sobre o infra-expresión de miRNAs (99). Más del 50% de los miRNAs reportados en la literatura se localizan frecuentemente en regiones cromosómicas relacionadas con cáncer, tales como regiones no codificantes, regiones de pérdida de heterocigosidad, sitios frágiles comunes, regiones en o cerca de oncogenes o

supresores tumorales, cerca de sitios de integración de VPH, los cuales son propensos a las aberraciones cromosómicas (15). Por ello, la localización cromosómica de miRNAs es determinante en la patogénesis del cáncer.

De acuerdo con el patrón de expresión de miRNAs y el perfil global de expresión de miRNAs conocido como "miRNoma" (16), se han identificado miRNAs que actúan como verdaderos oncogenes, o como supresores tumorales inhibiendo o estimulando la expresión de genes celulares relacionados con el desarrollo del cáncer y promoviendo o suprimiendo la oncogénesis, por lo que se han denominado oncomiRs (100,101). Estas clases de miRNAs se han convertido en un objetivo atractivo para la terapia génica, pueden proporcionar potenciales biomarcadores para el diagnóstico o pronóstico de diferentes enfermedades humanas y representar nuevas dianas terapéuticas en cáncer (96,102-104). En la carcinogénesis de cuello uterino, se han identificado miRNAs clasificados como oncomiRs (100,101). Algunos miRNAs como

 **Inova
Diagnostics**
A Werfen Company

Enfermedades Autoinmunes

Quimioluminiscencia

BIO-FLASH



Síndrome Anti Fosfolípido

Cardiolipina IgG
Cardiolipina IgM
Cardiolipina IgA
β2 GPI IgM
β2 GPI IgG
β2 GPI IgA
β2 GPI Domain 1

Enfermedad Celíaca

DGP Screen
DGP IgA
DGP IgG
TG IgA
TG IgG

Artritis Reumatoidea

CCP3

Enfermedades del Tejido Conectivo

ENA 7
Jo-1
RNP
Sm
Ro60
Ro52
SS-B
Scl-70
Centrómero
DFS70
dsDNA
CTD Screen Plus
Ribosomal P

Vasculitis

MPO
PR3
GMB

Características

- Totalmente automatizado
- Acceso Random
- Almacena las curvas de calibración
- Elimina el procesamiento por lotes de reactivos
- Hasta 450 resultados en un solo turno
- Primer resultado en tan solo 30 minutos
- Almacena hasta 20 reactivos a bordo, refrigerados
- Pantalla Touch Screen

 **BIODIAGNOSTICO**

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

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

miR-10a, miR-19a/b, miR-106b, miR-20, miR-21, miR-31, miR-133b, miR-135b, miR-141, miR-146, miR-148a, miR-182, miR-214 y miR-886-5p han sido considerados como oncogenes en CCU, pues regulan genes supresores de tumores y contribuyen a la progresión de esta neoplasia bien a través de la desregulación de productos génicos de proliferación celular, apoptosis o adhesión celular (25,30,68,78,105-117). Entre tanto, miRNAs Let-7c, miR-124, miR-125b, miR-126, miR-138, miR-143 y miR-145 actúan como supresores de tumores en el desarrollo de este tipo de cáncer, regulan oncogenes y son infra-expresados en el CCU (11,80,85,118-124). Lo anterior pone de relieve a la expresión aberrante de algunos miRNAs como un factor molecular activo en el desarrollo y la progresión de CCU.

Perfiles de expresión de los miRNAs en diferentes etapas del CCU (NIC I, II y III): Se han documentado las alteraciones en los patrones de expresión de algunos miRNAs durante la progresión de tejidos cervicales normales a lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC II y III) o tejidos con cáncer invasivo (90,125).

Li et al. (2011) mostraron miR-29a, miR-99a, miR-195 y miR-375 infra-expresados en NIC II y III, en contraste, miR-92a y miR-155 presentaron un patrón de sobre-expresión en NIC II y III (19). Wang et al., demostraron una reducción constante y progresiva de miR-29a y miR-100 en NIC I - NIC III y CCU, mientras miR-16, miR-25, miR-27a, miR-92a y miR-378 tuvieron un perfil de expresión aumentado (96). La participación de miR-375 en la progresión a cáncer aún no es clara dado que si bien disminuye su expresión en NIC II y III, no ocurre lo mismo en tejidos normales y en tejido con cáncer sugiriendo su participación diferencial en las etapas de progresión en CCU (88,126,127). Por tal razón, es necesario continuar estudiando los patrones de expresión de miRNAs que permitan dilucidar su participación en este tipo de cáncer. Otros estudios han demostrado perfiles de expresión diferencial entre tejido normal, lesiones precursoras (NIC) y tejidos con cáncer provenientes del cuello uterino (19,20,87,93,102,128). Wilting et al. realizaron un análisis sobre los patrones de expresión de miRNAs entre tejidos cervicales normales, lesiones precursoras (NIC II, III) y tejidos cancerosos del cuello uterino,

mostraron 33 miRNAs con perfiles de expresiones diferencial concordante; 18 miRNAs sobre-expresados (Let-7i, miR-19b, miR-21, miR-25, miR-28-5p, miR-30e, miR-34a, miR-34b*, miR-92a, miR-92b, miR-106b, miR-146a, miR-181d, miR-200a*, miR-206, miR-338-5p, miR-592 y miR-595) y 15 miRNAs infra-expresados (miR-23b, miR-134, miR-149, miR-193b, miR-203, miR-210, miR-296-5p, miR-365, miR-370, miR-493, miR-572, miR-575, miR-617, miR-622 y miR-638) (51).

Durante esta revisión se identificó la asociación de varios miRNAs con etapas específicas del desarrollo del CCU. La tabla 3, muestra los perfiles de expresión de 59 miRNAs en diferentes lesiones intra-epiteliales en la progresión del CCU. Se puede observar en la transición del tejido normal de cuello uterino a cualquier etapa del CCU (NIC I, II y III) se identificaron 10 miRNAs sobre-expresados (miR-10, -16, -21, -25, -92a, -93, -143, -196a, -378, -512), 11 infra-expresados (miR-26a, -29a, -99a, -100, -149, -199a, -210, -218, -342, -424, -497) y 3 miRNAs (miR-27a, -34a y -148a) con diferencias en los perfiles de expresión por cada lesión precursora del CCU. Por otro lado, se identificaron 35 miRNAs asociados a dos etapas precursoras de este cáncer. En las etapas NIC II y III, se identificaron 17 miRNAs sobre-expresados (miR-9, -15b, -18a, -19a, -19b, -20b, -34a, -106a, -106b, -125, -130a, -135, -146a, -155, 181b, -185, Let-7d) y 12 infra-expresados (miR-17, -29b, -99b, -124, -141, -181c, -192, -195, -223, -375, -449a, -494); mientras tanto, en las etapas NIC I y III se identificaron 2 miRNAs sobre-expresados (miR-142, -205) y 4 infraexpresados (miR-145, -203, -376a, -572).

Estos hallazgos sugieren que los miRNAs expresados diferencialmente en las etapas de desarrollo del CCU podrían jugar un papel importante en la transformación maligna de las células cervicales anormales, dado que la desregulación de estos miRNAs podría estar asociada con la progresión de esta enfermedad inducida por VPH de alto riesgo oncogénico de displasia leve a displasia severa o cáncer invasivo (134). En razón de lo expuesto, los miRNAs específicos de cada etapa del CCU podrían ser utilizados en el seguimiento de la progresión a cáncer, bien para diferenciar entre las etapas del CCU, o el tejido cervical canceroso del tejido normal, por lo cual tendrían una nueva función como biomarcadores en el diagnóstico y la detección de este tipo de cáncer. Lo anterior

nos proporciona un marco para futuros estudios en cohortes de pacientes independientes, y la posibilidad de validar los papeles funcionales de estos miRNAs en la carcinogénesis del cuello uterino.

miRNAs durante el ciclo celular en el CCU: Se ha determinado la participación de algunos miRNAs en procesos celulares tan complejos como el control del ciclo celular; la modulación de los genes reguladores puede bloquear la progresión del ciclo celular (87,93,135). La transición de la fase G1 a S en las líneas celulares de cuello uterino se ve afectada por miR-29a, miR-29b, miR-155, el grupo miR-302-367, miR-375 y miR-424 (52,69,126,136,137). La transición de fase S a G2 ha sido inhibida por la sobre-expresión de miR-372 en líneas de células del cuello del útero³⁸ y la transición final de la fase G2 a M ha sido detenida por la infra-expresión de miR-100 en líneas de células del cuello del útero (139). Se ha estimado que un 1-5% del genoma humano corresponde a miRNAs, reguladores de alrededor del 30% de los genes celulares codificantes. Cada miRNA puede regular la expresión de cientos de genes celulares y un mismo gen puede ser regulado por diferentes miRNAs (140-142); si un miRNA específico sufre algún tipo de alteración genética o epigenética podría causar variaciones significativas en la expresión de muchos genes celulares, provocando aberraciones en diversos procesos biológicos esenciales para la célula, conllevando al desarrollo y progresión de una amplia variedad de enfermedades humanas (14).

En la figura 4, se indican las posibles interacciones entre 15 miRNAs asociados al CCU y 11 genes que participan en el control del ciclo celular. El conocimiento sobre los miRNAs implicados en la progresión del CCU, aquellos miRNAs que imparten efectos como supresores tumorales, reguladores de genes celulares y cuyo control depende de la interacción con genes celulares brinda un mejor entendimiento de los procesos biológicos que caracterizan el CCU y se convierten en potenciales herramientas para mejorar nuestra comprensión sobre los procesos celulares que intervienen en la carcinogénesis de cuello uterino. Así también permite nuevos enfoques para desarrollar sistemas de diagnóstico y pronóstico en CCU o identificar blancos potenciales de terapia génica.

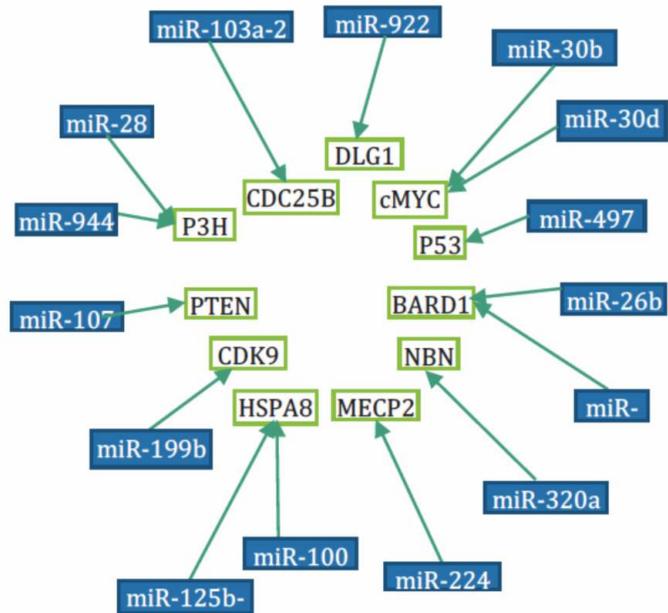


Tabla 3. Análisis de perfiles de expresión de miRNAs en diferentes etapas del CCU*

	NORMAL	NIC I	NIC II	NIC III		NORMAL	NIC I	NIC II	NIC III		NORMAL	NIC I	NIC II	NIC III
miR-9			↑(b,j)	↑(b,j)	miR-100	↓(c,i)	↓(c,i,j)	↓(c,j)		miR-196a	↑(m)	↑(m)	↑(m)	
miR-10a	↑(g)	↑(b)	↑(b,g)	↑(j)	miR-106a	↑(g)	↑(g)	↑(g)		miR-199a	↓(g)	↓(j)	↓(g,j)	
miR-15b		↑(i)	↑(i)	↑(i)	miR-106b	↑(j)	↑(j)	↑(j)		miR-203	↓(j)	↓(j)	↓(j)	
miR-16	↑(g,i)	↑(i,j)	↑(g,i,j)	↑(g,i,j)	miR-124	↓(d)	↓(d)	↓(d)		miR-205	↑(g)	↑(g)	↑(g)	
miR-17		↓(i)	↓(i)	↓(i)	miR-125b	↑(j)	↑(j)	↑(j)		miR-210	↓(k)	↓(j)	↓(j,k)	
miR-18a		↑(i)	↑(i)	↑(i)	miR-130b	↑(j)	↑(j)	↑(j)		miR-218	↓(h)	↓(h,j)	↓(h,j)	
miR-19a/b		↑(i)	↑(i)	↑(i)	miR-135b	↑(j)	↑(j)	↑(j)		miR-123	↓(d)	↓(d)	↓(d)	
miR-20b		↑(b,i)	↑(b,i)	↑(b,i)	miR-141	↓(d,j)	↓(d,j)	↓(d,j)		miR-342	↓(n)	↓(n)	↓(n)	
miR-21	↑(a,c)	↑(a,c,i)	↑(a,c)	↑(a,c)	miR-142	↑(g)	↑(g)	↑(g)		miR-375	↓(c)	↓(c)	↓(c)	
miR-25	↑(i)	↑(i,j)	↑(i,j)	↑(i,j)	miR-143	↑(c)	↑(c)	↑(c)		miR-376a	↓(j)	↓(j)	↓(j)	
miR-26a	↓(g)	↓(i)	↓(g,i)	↓(g,i)	miR-145	↓(g)	↓(g)	↓(g)		miR-378	↑(i)	↑(i)	↑(i)	
miR-27a	↑(g,i)	↑(j)	↑(g,i,j)	↑(g,i,j)	miR-146a	↑(j)	↑(j)	↑(j)		miR-424	↓(h)	↓(h)	↓(h)	
miR-29a	↓(g,i)	↓(i,j)	↓(g,i,j)	↓(g,i,j)	miR-148a	↑(g)	↑(j)	↑(g)		miR-449b	↓(d)	↓(d)	↓(d)	
miR-29c		↓(j)	↓(j)	↓(j)	miR-149	↓(k)	↓(j,k)	↓(j,k)		miR-494	↓(j)	↓(j)	↓(j)	
miR-34a	↑	↓(h,j)	↓(h,j)	↓(h,j)	miR-155	↑(e,j)	↑(e,j)	↑(e,j)		miR-497	↓(f)	↓(j)	↓(f,j)	
miR-34c		↑(b,j)	↑(b,j)	↑(b,j)	miR-181b	↑(j)	↑(j)	↑(j)		miR-512	↑(b)	↑(b)	↑(b)	
miR-92a	↑(f,h,i)	↑(c,i,j)	↑(e,f,h,i,j)	↑(e,f,h,i,j)	miR-181c	↓(d)	↓(d)	↓(d)		miR-572	↓(k)	↓(k)	↓(k)	
miR-99	↑(h)	↑(h)	↑(h)	↑(h)	miR-185	↑(j)	↑(j)	↑(j)		Let-7d	↑(i)	↑(j)	↑(j)	
miR-99a	↓(g)	↓(e)	↓(g,e)	↓(g,e)	miR-192	↓(d)	↓(d)	↓(d)						
miR-99b		↓(e)	↓(e)	↓(e)	miR-195	↓(e,j)	↓(e,j)	↓(e,j)						



Figura 4. Posibles interacciones entre miRNAs y genes del control del ciclo celular asociados al desarrollo del CCU.



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



Conclusiones

En la presente revisión, se analizaron 139 artículos científicos que estudian la asociación de miRNAs con el CCU a través de diferentes técnicas moleculares, y los diferentes perfiles de expresión de miRNAs. Se identificaron 252 miRNAs con expresión diferencial en tejidos cancerosos de cuello uterino; de estos, 97 miRNAs están sobre-expresados y 88 miRNAs están infra-expresados.

67 miRNAs mostraron perfiles de expresión variables en diferentes estudios. La mayoría de los miRNAs asociados al CCU se encuentran en los cromosomas 1, 14, 19 y X, en regiones intrónicas e intergénicas.

Se han detectado ciertos perfiles de expresión de algunos miRNAs en líneas celulares del cáncer y las lesiones pre-malignas del cuello uterino, proporcionando información valiosa sobre el papel de los miRNAs en diferentes etapas de la carcinogénesis cervical, así como también podrían ser posibles marcadores para diferenciar entre las diferentes etapas de esta neoplasia.

En algunos estudios se ha evidenciado la expresión de moléculas importantes relacionadas con el cáncer, reguladas por la participación de miRNAs por lo cual, la identificación de tales genes celulares implicados y las vías de señalización involucradas, podría contribuir al desarrollo de productos terapéuticos basados en miRNAs, no obstante, se requieren más estudios destinados a esclarecer la función, objetivos transcripcionales y los mecanismos de regulación de eventos celulares. Así también analizar los miRNAs relacionados con eventos de apoptosis y necrosis y su posible interacción con secuencias del complejo CRISP (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) tanto en tejidos sanos como tumorales del cuello uterino que podrían dar una mejor información sobre su papel como marcadores biológicos, así como en el pronóstico y la terapia del cáncer de cuello uterino.

Conflicto de interés: Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.



Referencias

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136:E359-86.
- Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. *Global Cancer Statistics, 2012*. *Cancer journal clinical*. 2015;65:87-108.
- Sankaranarayanan R, Thara S, Esmay PO, Basu P. Cervical Cancer: Screening and therapeutic perspectives. *Medical Principles and Practice*. 2008;17(5):351-64.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010;127:2893-917.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(4):244-65.
- Bosch FX, Qiao Y-L, Castellsagué X. CHAPTER 2. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94:S8-21.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):518-27.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *International journal of cancer*. 1992;52(5):743-9.
- Joua E a, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):711-23.
- Nanda K, Mccrory DC, Myers ER, Bastian L a, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(10):810-9.
- Phuah NH, In LL, Azmi MN, Ibrahim H, Awang K, Nagoor NH. Alterations of MicroRNA Expression Patterns in Human Cervical Carcinoma Cells (Ca Ski) toward 1'S-1'-Acetoxychavicol Acetate and Cisplatin. *Reproductive Sciences*. 2012;20(5):567-78.
- Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004;116:281-97.
- Bartel DP. MicroRNA Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*. 2009;136(2):215-33.
- Calin G, Croce C. MicroRNA signatures in human cancers. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(11):857-66.
- Calin G, Sevignani C, Dumitru C, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(9):2999-3004.
- López-camarillo C, Marchat L a, Aréchaga-ocampo E, Azuara-liceaga E, Pérez-plasencia C, Fuentes-mera L, et al. Functional Roles of microRNAs in Cancer: microRNomes and oncomiRs Connection. *Oncogenomic and Cancer Proteomics - Novel Approaches in Biomarkers Discovery and Therapeutic Targets in Cancer*. 2013. p. 71-90.
- Zhao X, Liu K, Zhu G, He F, Duval B, Richer J, et al. Original paper Identifying cancer-related microRNAs based on gene expression data. *Bioinformatics*. 2014;1-9.
- Montufar M. Analisis de MiRNAs y sus genes blanco en lineas celulares del cancer de cervix. Universidad Autonoma de Nuevo León; 2013.
- Li Y, Wang F, Xu J, Ye F, Shen Y, Zhou J, et al. Progressive miRNA expression profiles in cervical carcinogenesis and identification of HPV-related target genes for miR-29. *Journal of Pathology*. 2011;224(4):484-95.
- Gocze K, Gombos K, Juhasz K, Kovacs K, Kajtar B, Benczik M, et al. Unique microRNA expression profiles in Cervical Cancer. *Anticancer Research*. 2013;33(6):2561-8.
- Garzon R, Fabbri M, Cimmino A, Calin G a., Croce CM. MicroRNA expression and function in cancer. *Trends in Molecular Medicine*. 2006;12(12):580-7.
- Wang X, Tang S, Le SY, Lu R, Rader JS, Meyers C, et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. *PLoS ONE*. 2008;3(7):e2557.
- How C. Characterization of Altered MicroRNA Expression in Cervical Cancer. Graduate Department of Medical Biophysics, University of Toronto; 2013.
- Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and Cervical Cancer: screening or vaccination? *British journal of cancer*. 2008;98:15-21.
- Deftereos G, Corrie SR, Feng Q, Morihara J, Stern J, Hawes SE, et al. Expression of MIR-21 and Mir-143 in cervical specimens ranging from histologically normal through to invasive cervical cancer. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28423.
- Liu S, Song L, Zhang L, Zeng S, Gao F. miR-21 modulates resistance of HR-HPV positive cervical cancer cells to radiation through targeting LATS1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Elsevier Ltd; 2015;459(4):679-85.
- Yao T, Lin Z. MiR-21 is involved in cervical squamous cell tumorigenesis and regulates CCL20. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V.; 2012;1822(2):248-60.
- Shishodia G, Shukla S, Srivastava Y, Masaldan S, Mehta S, Bhamhani S, et al. Alterations in microRNAs miR-21 and let-7a correlate with aberrant STAT3 signaling and downstream effects during cervical carcinogenesis. *Molecular Cancer*; 2015;14(1):116.
- Bumrunghai S, Ekalaksananan T, Evans MF, Chopjitt P, Tangsirawatthana T, Patarapadungkit N, et al. Up-Regulation of miR-21 Is Associated with Cervicitis and Human Papillomavirus Infection in Cervical Tissues. *Plos One*. 2015;10(5):e0127109.
- Yao Q, Xu H, Zhang QQ, Zhou H, Qu LH. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Elsevier Inc.; 2009;388(3):539-42.
- Han Y, Xu G-X, Lu H, Yu D-H, Ren Y, Wang L, et al. Dysregulation of miRNA-21 and their potential as biomarkers for the diagnosis of cervical cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(6):7131-9.
- Shishodia G, Verma G, Srivastava Y, Mehrotra R, Das BC, Bharti AC. Deregulation of microRNAs Let-7a and miR-21 mediate aberrant STAT3 signaling during human papillomavirus-induced cervical carcinogenesis: role of E6 oncoprotein. *BMC cancer*. 2014;14(1):996.
- Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Research*. 2004;14(10 A):1902-10.
- Lin L, Cai Q, Zhang X, Zhang H, Zhong Y, Xu C, et al. Two less common human microRNAs miR-875 and miR-3144 target a conserved site of E6 oncogene in most high-risk human papillomavirus subtypes. *Protein & Cell*. Higher Education Press; 2015;1:1-14.
- Xie H, Lee L, Scicluna P, Kavak E, Larsson C, Sandberg R, et al. Novel functions and targets of miR-944 in human cervical cancer cells. *International Journal of Cancer*. 2014;136(5):E230-41.
- Shen Y, Li Y, Ye F, Wang F, Wan X, Lu W, et al. Identification of miR-23a as a novel microRNA normalizer for relative quantification in human uterine cervical tissues. *Experimental & molecular medicine*. 2011;43(6):358-66.
- Chu Y, Ouyang Y, Wang F, Zheng A, Bai L, Han L, et al. MicroRNA-590 promotes cervical cancer cell growth and invasion by targeting CHL1. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2014;115(5):847-53.
- Botezatu A, Goia-Rusanu CD, Iancu IV, Huica I, Plesa A, Socolov D, et al. Quantitative analysis of the relationship between microRNA-124a, -34b and -203 gene methylation and cervical oncogenesis. *Molecular Medicine Reports*. 2011;4:121-8.
- Shen S, Wang L, Jia Y, Hao Y, Zhang L, Wang H. Upregulation of microRNA-224 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer. *Diagnostic pathology*. 2013;8(69):1-7.
- Zhang B, Chen J, Ren Z, Chen Y, Li J, Miao X, et al. A specific miRNA signature promotes radioresistance of human cervical cancer cells. *Cancer cell international*. 2013;13(118):1-8.
- Wang W-T, Zhao Y-N, Yan J-X, Weng M-Y, Wang Y, Chen

- Y-Q, et al. Differentially expressed microRNAs in the serum of cervical squamous cell carcinoma patients before and after surgery. *Journal of hematology & oncology*. 2014;7(1):1-10.
42. Liu W, Gao G, Hu X, Wang Y, Schwarz JK. Activation of miR-9 by human papillomavirus in cervical cancer. *OncoTarget*. 2014;5(22).
43. Li J, Ping Z, Ning H. MiR-218 impairs tumor growth and increases chemo-sensitivity to cisplatin in cervical cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(12):16053-64.
44. Martinez I, Gardiner a S, Board KF, Monzon F a, Edwards RP, Khan S a. Human papillomavirus type 16 reduces the expression of microRNA-218 in cervical carcinoma cells. *Oncogene*. 2008;27(18):2575-82.
45. Kim HJ, Cho H, Choi CH, Chung J, Hewitt SM, Hewitt SM. MicroRNA as Biomarkers for Cervical Cancer. *SM Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015;1(2):1-8.
46. Chen J, Yao D, Zhao S, He C, Ding N, Li L, et al. MiR-1246 promotes SiHa cervical cancer cell proliferation, invasion, and migration through suppression of its target gene thrombospondin 2. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;1-8.
47. Kaczowski B, Morevati M, Rossing M, Cilius F, Norrild B. A Decade of Global mRNA and miRNA Profiling of HPV-Positive Cell Lines and Clinical Specimens. The open virology journal. 2012;6(Suppl 2: M7):216-31.
48. Yao T, Rao Q, Liu L, Zheng C, Xie Q, Liang J, et al. Exploration of tumor suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in cervical cancer. *Virology journal*. 2013;10(175):1-7.
49. Reshmi G, Chandra SSV, Babu VJM, Babu PSS, Santhi WS, Ramachandran S, et al. Identification and analysis of novel microRNAs from fragile sites of human cervical cancer: Computational and experimental approach. *Genomics*. Elsevier Inc.; 2011;97(6):333-40.
50. Rao PH, Arias-Pulido H, Lu X-Y, Harris CP, Vargas H, Zhang FF, et al. Chromosomal amplifications, 3q gain and deletions of 2q33-q37 are the frequent genetic changes in cervical carcinoma. *BMC cancer*. 2004;4(1):5.
51. Wilting SM, Snijders PJF, Verlaet W, Jaspers A, van de Wiel M a, van Wieringen WN, et al. Altered microRNA expression associated with chromosomal changes contributes to cervical carcinogenesis. *Oncogene*. 2013;32:106-16.
52. Yamamoto N, Kinoshita T, Nohata N, Yoshino H, Itesako T, Fujimura L, et al. Tumor-suppressive microRNA-29a inhibits cancer cell migration and invasion via targeting HSP47 in cervical squamous cell carcinoma. *International Journal of Oncology*. 2013;43(6):1855-63.
53. Ribeiro J, Marinho-Dias J, Monteiro P, Loureiro J, Baldaque I, Medeiros R, et al. miR-34a and miR-125b Expression in HPV Infection and Cervical Cancer Development. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-6.
54. Kozomara A, Griffiths-Jones S. MiRBase: Integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2011;39(1):1-6.
55. Kozomara A, Griffiths-Jones S. MiRBase: Annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(D1):68-73.
56. Wang X, Liu XS. Systematic curation of mirbase annotation using integrated small RNA high-throughput sequencing data for C. Elegans and Drosophila. *Frontiers in Genetics*. 2011;2(MAY).
57. Cioffi M, Trabulo S, Sanchez-Ripoll Y, Miranda-Lorenzo I, Lonardo E, Dorado J, et al. The miR-17-92 cluster counteracts quiescence and chemoresistance in a distinct subpopulation of pancreatic cancer stem cells. *Gut*. 2015;0(1):1-13.
58. Concepcion C, Bonetti C, Ventura A. The miR-17-92 family of microRNA clusters in development and disease. *Cancer journal*. 2012;18(3):262-7.
59. Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, et al. A polycistronic MicroRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Research*. 2005;65(21):9628-32.
60. Li Y, Vecchiarelli-Federico LM, Li YJ, Egan SE, Spaner D, Hough MR, et al. The miR-17-92 cluster expands multipotent hematopoietic progenitors whereas imbalanced expression of its individual oncogenic miRNAs promotes leukemia in mice. *Blood*. 2012;119(19):4486-98.
61. Lu Y, Thomson JM, Wong HYF, Hammond SM, Hogan BLM. Transgenic over-expression of the microRNA miR-17-92 cluster promotes proliferation and inhibits differentiation of lung epithelial progenitor cells. *Developmental Biology*. 2007;310(2):442-53.
62. Mestdagh P, Boström AK, Impens F, Fredlund E, Van Peer G, De Antonellis P, et al. The miR-17-92 MicroRNA Cluster Regulates Multiple Components of the TGF- β Pathway in Neuroblastoma. *Molecular Cell*. 2010;40(5):762-73.
63. Van Haften G, Agami R. Tumorigenicity of the miR-17-92 cluster distilled. *Genes and Development*. 2010;24(1):1-4.
64. Wu T, Wieland A, Araki K, Davis CW, Ye L, Hale JS, et al. Temporal expression of microRNA cluster miR-17-92 regulates effector and memory CD8+ T-cell differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109(25):9965-70.
65. Wei Q, Li Y-X, Liu M, Li X, Tang H. MiR-17-5p targets TP53INP1 and regulates cell proliferation and apoptosis of cervical cancer cells. *IUBMB life*. 2012;1-8.
66. Yu Y, Zhang Y, Zhang S. MicroRNA-92 regulates cervical tumorigenesis and its expression is upregulated by human papillomavirus-16 E6 in cervical cancer cells. *Oncology Letters*. 2013;6(2):468-74.
67. Kang HW, Wang F, Wei Q, Zhao YF, Liu M, Li X, et al. miR-20a promotes migration and invasion by regulating TNKS2 in human cervical cancer cells. *FEBS Letters*. Federation of European Biochemical Societies; 2012;586(6):897-904.
68. Xu XM, Wang XB, Chen MM, Liu T, Li YX, Jia WH, et al. MicroRNA-19a and -19b regulate cervical carcinoma cell proliferation and invasion by targeting CUL5. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;322(2):148-58.
69. Cai N, Wang Y-D, Zheng P-S. The microRNA-302-367 cluster suppresses the proliferation of cervical carcinoma cells through the novel target AKT1. *RNA (New York, NY)*. 2013;19(1):85-95.
70. Servín-González L, Granados-López A, López J. Families of microRNAs Expressed in Clusters Regulate Cell Signaling in Cervical Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(6):12773-90.
71. Qiang R, Wang F, Shi LY, Liu M, Chen S, Wan HY, et al. Plexin-B1 is a target of miR-214 in cervical cancer and promotes the growth and invasion of HeLa cells. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2011;43(4):632-41.
72. Kogo R, How C, Chaudary N, Bruce J, Shi W, Hill P, et al. The microRNA-218 ~ Survivin axis regulates migration, invasion, and lymph node metastasis in cervical cancer. *OncoTarget*. 2014;6(2).
73. Lui W-O, Pourmand N, Patterson BK, Fire A. Patterns of known and novel small RNAs in human cervical cancer. *Cancer research*. 2007;67(13):6031-43.
74. Lee JW, Choi CH, Choi JJ, Park YA, Kim SJ, Hwang SY, et al. Altered MicroRNA expression in cervical carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(9):2535-42.
75. Liang S, Tian T, Liu X, Shi H, Tang C, Yang S, et al. Microarray analysis revealed markedly differential miRNA expression profiles in cervical intraepithelial neoplasias and invasive squamous cell carcinoma. *Future Oncology*. 2014;1-10.
76. Dreher A, Rossing M, Kaczowski B, Andersen DK, Larsen TJ, Christophersen MK, et al. Differential expression of cellular microRNAs in HPV 11, -16, and -45 transfected cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Elsevier Inc.; 2011;412(1):20-5.
77. Lei C, Wang Y, Huang Y, Yu H, Huang Y, Wu L, et al. Up-regulated miR155 Reverses the Epithelial-mesenchymal Transition Induced by EGF and Increases Chemo-sensitivity to Cisplatin in Human Caski Cervical Cancer Cells. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52310.
78. Li JH, Xiao X, Zhang YN, Wang YM, Feng LM, Wu YM, et al. MicroRNA miR-886-5p inhibits apoptosis by down-regulating Bax expression in human cervical carcinoma cells. *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc.; 2011;120(1):145-51.
79. Wang L, Wang Q, Li HL, Han LY. Expression of MiR200a, miR93, metastasis-related gene RECK and MMP2/MMP9 in human cervical carcinoma-relationship with prognosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(3):2113-8.
80. Ye C, Sun N-X, Ma Y, Zhao Q, Zhang Q, Xu C, et al. MicroRNA-145 contributes to enhancing radiosensitivity of cervical cancer cells. *FEBS letters*. Federation of European Biochemical Societies; 2015:1-8.
81. Chen Y, Ma C, Zhang W, Chen Z, Ma L. Down regulation of miR-143 is related with tumor size, lymph node metastasis and HPV16 infection in cervical squamous cancer. *Diagnostic Pathology*. 2014;9(88):1-11.
82. Hu X, Schwarz JK, Lewis JS, Huettner PC, Rader JS, Deasy JO, et al. A microRNA expression signature for cervical cancer prognosis. *Cancer Research*. 2010;70(4):1441-8.
83. Lajer C, Garnæs E, Friis-Hansen L, Norrild B, Therkildsen M, Glud M, et al. The role of miRNAs in human papilloma virus (HPV)-associated cancers: bridging between HPV-related head and neck cancer and cervical cancer. *British journal of cancer*. 2012;106(9):1526-34.
84. Luo M, Shen D, Zhou X, Chen X, Wang W. MicroRNA-497 is a potential prognostic marker in human cervical cancer and functions as a tumor suppressor by targeting the insulin-

MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología
- Química Clínica
- Marcadores Tumorales
- Marcadores Virales
- Hematología
- Inmunología
- Drogas Anticonvulsivantes
- 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



- like growth factor 1 receptor. Surgery. Mosby, Inc.; 2013;153(6):836-47.
85. Huang L, Lin J-X, Yu Y-H, Zhang M-Y, Wang H-Y, Zheng M. Downregulation of Six MicroRNAs Is Associated with Advanced Stage, Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Small Cell Carcinoma of the Cervix. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33762.
 86. Yoon S, De Micheli G. Prediction of regulatory modules comprising microRNAs and target genes. *Bioinformatics*. 2005;21(SUPPL. 2):93-100.
 87. Chung TH, Man KNM, Yu MY, Yim SF, Siu NSS, Lo KWK, et al. Dysregulated microRNAs in the pathogenesis and progression of cervical neoplasm. *Cell Cycle*. 2012;11(15):2876-84.
 88. Shen Y, Zhou J, Li Y, Ye F, Wan X, Lu W, et al. miR-375 Mediated Acquired Chemo-Resistance in Cervical Cancer by Facilitating EMT. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e109299.
 89. Hummel R, Wang T, Watson DI, Michael MZ, Van Der Hoek M, Haier J, et al. Chemotherapy-induced modification of microRNA expression in esophageal cancer. *Oncology Reports*. 2011;26(4):1011-7.
 90. González V, Palma L, Campos A, Lopez E, Peralta O, Vazquez R, et al. MicroRNAs are involved in cervical cancer development, progression, clinical outcome and improvement treatment response (Review). *Oncology Reports*. 2016;35:3-12.
 91. He Y, Lin J, Ding Y, Liu G, Luo Y, Huang M, et al. A systematic study on dysregulated microRNAs in cervical cancer development. *International journal of cancer*. 2015;1-32.
 92. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nature Reviews Genetics*. Nature Publishing Group; 2012;13(5):358-69.
 93. Pedroza A, López E, García V, Jacobo N, Herrera L, Peralta O, et al. MicroRNAs in Cervical Cancer: Evidences for a miRNA profile deregulated by HPV and its impact on radio-resistance. *Molecules*. 2014;19(5):6263-81.
 94. Rao Q, Zhou H, Peng Y, Li J, Lin Z. Aberrant microRNA expression in human cervical carcinomas. *Medical Oncology*. 2012;29:1242-8.
 95. Villegas V, Juárez S, Pérez O a., Arreola H, Paniagua L, Parra-Melquidez M, et al. Heterogeneity of microRNAs expression in cervical cancer cells: Over-expression of miR-196a. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014;7(4):1389-401.
 96. Wang X, Wang H-K, Li Y, Hafner M, Banerjee NS, Tang S, et al. MicroRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(11):4262-7.
 97. Park H, Lee M, Jeong J, Choi MC, Jung SG, Joo WD, et al. Dysregulated microRNA expression in adenocarcinoma of the uterine cervix: Clinical impact of miR-363-3p. *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc.; 2014;135(3):565-72.
 98. Ogechukwu OJ. Discordant Reports of miRNA Expression in Cervical Cancer: An Upshot of Overlapping Factors. *Research in Cancer and Tumor*. 2015;4(1):15-23.
 99. Calin Ga, Croce CM. Chromosomal rearrangements and microRNAs: A new cancer link with clinical implications. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(8):2059-66.
 100. Reshmi G, Pillai MR. Beyond HPV: Oncomirs as new players in cervical cancer. *FEBS Letters*. Federation of European Biochemical Societies; 2008;582(30):4113-6.
 101. Banno K, Iida M, Yanokura M, Kisu I, Iwata T, Tominaga E, et al. MicroRNA in Cervical Cancer: Oncomirs and tumor suppressor miRs in diagnosis and treatment. *The Scientific World Journal*. 2014;2014(ID 178075):1-8.
 102. Pereira PM, Marques JP, Soares AR, Carreto L, Santos M a S. MicroRNA expression variability in human cervical tissues. *PLoS ONE*. 2010;5(7):e11780.
 103. Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: Biomarkers, functions and therapy. *Trends in Molecular Medicine*. Elsevier Ltd; 2014;20(8):460-9.
 104. Cho WCS. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010;42(8):1273-81.
 105. Yang Z, Chen S, Luan X, Li Y, Liu M, Li X, et al. MicroRNA-214 is aberrantly expressed in cervical cancers and inhibits the growth of hela cells. *IUBMB Life*. 2009;61(11):1075-82.
 106. Hou T, Ou J, Zhao X, Huang X, Huang Y, Zhang Y. MicroRNA-196a promotes cervical cancer proliferation through the regulation of FOXO1 and p27Kip1. *British journal of cancer*. 2014;110(5):1260-8.
 107. Li X, Chu H, Lv T, Wang L, Kong S, Dai S. miR-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting FOXM1 in human cervical cancer. *FEBS Letters*. 2014;588:3298-307.
 108. Tang T, Wong HK, Gu W, Yu MY, To KF, Wang CC, et al. MicroRNA-182 plays an onco-miRNA role in cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc.; 2013;129(1):199-208.
 109. Wang L, Chang L, Li Z, Gao Q, Cai D, Tian Y, et al. miR-99a and -99b inhibit cervical cancer cell proliferation and invasion by targeting mTOR signaling pathway. *Medical oncology*. 2014;31(934):1-8.
 110. Mlcochova J, Faltejskova-Vychytilova P, Ferracin M, Zagatti B, Radova L, Svoboda M, et al. MicroRNA expression profiling identifies miR-31-5p/3p as associated with time to progression in wild-type RAS metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Oncotarget*. Impact Journals; 2015;6(36):38695-704.
 111. Wang N, Zhou Y, Zheng L, Li H. MiR-31 is an independent prognostic factor and functions as an oncomir in cervical cancer via targeting ARID1A. *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc.; 2014;134(1):129-37.
 112. Zheng W, Liu Z, Zhang W, Hu X. miR-31 functions as an oncogene in cervical cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Berlin Heidelberg; 2015;1-7.
 113. Long M-J, Wu F-X, Li P, Liu M, Li X, Tang H. MicroRNA-10a targets CHL1 and promotes cell growth, migration and invasion in human cervical cancer cells. *Cancer Letters*. 2012;324(2):186-96.
 114. Zhao S, Yao DS, Chen JY, Ding N. Aberrant Expression of miR-20a and miR-203 in Cervical Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(4):2289-93.
 115. Qin W, Dong P, Ma C, Mitchelson K, Deng T, Zhang L, et al. MicroRNA-133b is a key promoter of cervical carcinoma development through the activation of the ERK and AKT1 pathways. *Oncogene*. 2012;31(36):4067-75.
 116. Sun J, Ji J, Huo G, Song Q, Zhang X. miR-182 induces cervical cancer cell apoptosis through inhibiting the expression of DNMT3a. 2015;8(5):4755-63.
 117. Wang F, Liu M, Li X, Tang H. MiR-214 reduces cell survival and enhances cisplatin-induced cytotoxicity via down-regulation of Bcl212 in cervical cancer cells. *FEBS Letters*. 2013;587(5):488-95.
 118. Wan H-Y, Li Q-Q, Zhang Y, Tian W, Li Y-N, Liu M, et al. MiR-124 represses vasculogenic mimicry and cell motility by targeting amotL1 in cervical cancer cells. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;355(1):148-58.
 119. Cui F, Li X, Zhu X, Huang L, Huang Y, Mao C, et al. MiR-125b inhibits tumor growth and promotes apoptosis of cervical cancer cells by targeting phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit delta. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012;30:1310-8.
 120. Liu L, Yu X, Guo X, Tian Z, Su M, Long Y, et al. MiR-143 is downregulated in cervical cancer and promotes apoptosis and inhibits tumor formation by targeting Bcl-2. *Molecular Medicine Reports*. 2012;5(3):753-60.
 121. Malta M, Ribeiro J, Monteiro P, Loureiro J, Medeiros R, Sousa H. Let-7c is a Candidate Biomarker for Cervical Intraepithelial Lesions: A Pilot Study. *Molecular Diagnosis and Therapy*. Springer International Publishing; 2015;19(3):191-6.
 122. Wang Q, Qin J, Chen A, Zhou J, Liu J, Cheng J, et al. Downregulation of microRNA-145 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer. *Tumor Biology*. 2015.
 123. Yu Q, Liu SL, Wang H, Shi G, Yang P, Chen XL. miR-126 suppresses the proliferation of cervical cancer cells and alters cell sensitivity to the chemotherapeutic drug bleomycin. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(11):6569-72.
 124. Zhang J, Wang L, Li B, Huo M, Mu M, Liu J, et al. miR-145 downregulates the expression of cyclin-dependent kinase 6 in human cervical carcinoma cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014;8(2):591-4.
 125. Zeng K, Zheng W, Mo X, Liu F, Li M, Liu Z, et al. Dysregulated microRNAs involved in the progression of cervical neoplasm. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;1-9.
 126. Wang F, Li Y, Zhou J, Xu J, Peng C, Ye F, et al. MiR-375 is down-regulated in squamous cervical cancer and inhibits cell migration and invasion via targeting transcription factor SP1. *American Journal of Pathology*. 2011;179(5):2580-8.
 127. Shen Y, Wang P, Li Y, Ye F, Wang F, Wan X, et al. miR-375 is upregulated in acquired paclitaxel resistance in cervical cancer. *British journal of cancer*. 2013;109(1):92-9.
 128. Oh EK, Kim Y-W, Kim I-W, Liu H-B, Lee K-H, Chun HJ, et al. Differential DNA copy number aberrations in the progression of cervical lesions to invasive cervical carcinoma. *International journal of oncology*. 2012;41(6):2038-46.
 129. Liu J, Sun H, Wang X, Yu Q, Li S, Yu X, et al. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(1):758-73.
 130. Gardiner A, McBee W, Edwards R, Lesnock J, Bhargava R. MicroRNA Analysis in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cervical Neoplasia and Cancer. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*. 2011;2(1):1-9.
 131. Mo W, Tong C, Zhang Y, Lu H. MicroRNAs' differential regulations mediate the progress of Human Papillomavirus (HPV)-induced Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *BMC Systems Biology*. 2015;9(4):1-17.
 132. Tian Q, Li Y, Wang F, Li Y, Xu J, Shen Y, et al. MicroRNA Detection in Cervical Exfoliated Cells as a Triage for Human Papillomavirus-Positive Women. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(9):dju241-dju241.
 133. Wilting S, Verlaet W, Jaspers A, Makazajji N a., Agami R, Meijer CJLM, et al. Methylation-mediated transcriptional repression of microRNAs during cervical carcinogenesis. *Epigenetics*. 2013;8(2):220-8.
 134. Hao Z, Yang J, Wang C, Li Y, Zhang Y, Dong X, et al. MicroRNA-7 inhibits metastasis and invasion through targeting focal adhesion kinase in cervical cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):480-7.
 135. Ribeiro J, Sousa H. MicroRNAs as biomarkers of cervical cancer development: A literature review on miR-125b and miR-34a. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(3):1525-31.
 136. Lao G, Liu P, Wu Q, Zhang W, Liu Y, Yang L, et al. Mir-155 promotes cervical cancer cell proliferation through suppression of its target gene LKB1. *Tumor Biology*. 2014;35:11933-8.
 137. Xu J, Li Y, Wang F, Wang X, Cheng B, Ye F, et al. Suppressed miR-424 expression via upregulation of target gene Chk1 contributes to the progression of cervical cancer. *Oncogene*. 2013;32:976-87.
 138. Tian RQ, Wang XH, Hou LJ, Jia WH, Yang Q, Li YX, et al. MicroRNA-372 is down-regulated and targets cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) and cyclin A1 in human cervical cancer, which may contribute to tumorigenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(29):25556-63.
 139. Li BH, Zhou JS, Ye F, Cheng XD, Zhou CY, Lu WG, et al. Reduced miR-100 expression in cervical cancer and precursors and its carcinogenic effect through targeting PLK1 protein. *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2011;47(14):2166-74.
 140. Cai X, Li G, Laimins L a, Cullen BR. Human papillomavirus genotype 31 does not express detectable microRNA levels during latent or productive virus replication. *Journal of Virology*. 2006;80(21):10890-3.
 141. Wald AI. Role of MicroRNAs-363- in HPV associated squamous cell carcinoma of the head and neck. University of Pittsburgh, Pennsylvania, Estados Unidos; 2012.
 142. Rothschild SI. microRNA therapies in cancer. *Molecular and Cellular Therapies [Internet]*. 2014;2(7):2-8. Available from: <http://www.molcelltherapies.com/content/2/1/7>.



Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

CHORUSTRIO



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

Autoinmunidad

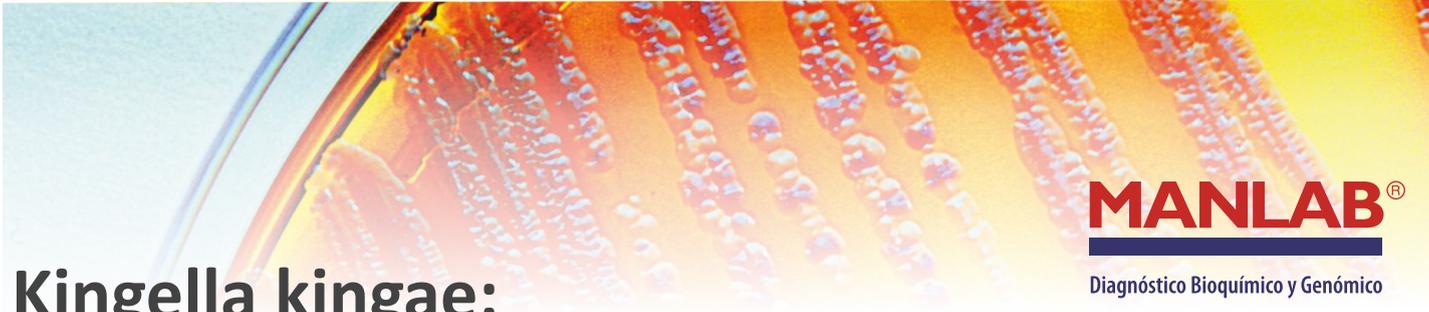
AtNA-8	Gliadin-B
ENA-6-S	Deaminated Gliadin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Gliadin
SS-A	Preptide -A
SS-B	tTg-A
ScI-70	tTg-G
Cemp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	GBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPO
Cardiolipin-IgG	TG
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Glycoprotein -M	Insulin
Gliadin-A	

Fijación del Complemento

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

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




MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Kingella kingae:

Un importante patógeno en los primeros 3 años de vida

 12 min.


Los niños son vulnerables a una serie de infecciones a las que los adultos tienen mayor resistencia y las etiologías y manifestaciones de las infecciones en los pacientes pediátricos son diferentes y más graves que las observadas en los adultos. *Kingella Kingae* es un claro ejemplo de ello ya que rara vez causa infecciones en personas mayores de 36 meses de edad. A continuación el Servicio de Bacteriología del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina y el laboratorio de Diagnóstico Genómico y Bioquímico de Laboratorio MANLAB nos presentan una revisión bibliográfica con las características microbiológicas, la patogenia y las manifestaciones clínicas más importantes que produce *k. kingae* en la edad pediátrica. Además, describen los métodos para el aislamiento y la identificación en el laboratorio de microbiología.



Mic. Boscaro Gabriela Ines¹
Bioq. Castro Florencia¹

MANLAB. Diagnóstico Genómico y Bioquímico.

¹ Servicio de Bacteriología, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: gabriela.boscaro@manlab.com.ar



Se realiza una revisión bibliográfica de las características microbiológicas, patogenia y manifestaciones clínicas más importantes que produce *kingella kingae* en edad pediátrica. Posteriormente se describen los métodos para el aislamiento y la identificación de *kingella kingae* en el laboratorio de microbiología.

Resumen

Kingella kingae es un agente etiológico común de la bacteriemia pediátrica y el principal agente de osteomielitis y artritis séptica en niños de 6 a 36 meses de edad. Esta bacteria Gram-negativa se encuentra colonizando la orofaringe y se disemina por estrecho contacto interpersonal. *Kingella kingae* produce una toxina RTX que probablemente facilita la colonización de la mucosa y la persistencia del organismo en el torrente sanguíneo y en los tejidos profundos del cuerpo.

Con la excepción de los pacientes con afectación endocárdica, los niños con enfermedades de *K. kingae* a menudo muestran sólo síntomas y signos leves, lo que requiere una perspicacia clínica. El aislamiento de *K. kingae* en medios sólidos rutinarios es subóptimo y la detección de la bacteria se mejora significativamente mediante la inoculación del líquido articular en botellas de hemocultivos automatizados y el uso de ensayos basados en PCR. El organismo es generalmente susceptible a los antibióticos que se administran a pacientes jóvenes con infecciones articulares y óseas. Si se trata adecuadamente y a tiempo, las infecciones invasivas de *K. kingae* sin afectación endocárdica suelen tener un curso clínico benigno.

Introducción

Los niños son vulnerables a una serie de infecciones a las que los adultos tienen mayor resistencia y las etiologías y manifestaciones de las infecciones en los pacientes pediátricos son a menudo claramente diferentes y más graves que las observadas en los adultos. *Kingella Kingae* es un claro ejemplo de ello ya que rara vez causa infecciones en personas mayores de 36 meses de edad (1).

Kingella kingae, es un cocobacilo gramnegativo de crecimiento lento, aislado por primera vez en 1960 por Elizabeth O King e incluido inicialmente en el género *Moraxella*. Posteriormente, en 1976, se transfiere al género *Kingella* de la familia *Neisseriaceae*, actualmente conformado por 4 especies: *K kingae*, *K. oralis*, *K. denitrificans* y *K. potus* (especie zoonótica) (2) que pueden diferenciarse por pruebas bioquímicas. Pertenece al grupo HACEK (*Haemophilus sp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *K. kingae*). Pueden observarse de a pares o en cadenas. En ocasiones pueden resistirse a la decoloración y confundirse con bacilos gram positivos (3).

Características microbiológicas

Es una bacteria inmóvil, oxidasa positiva, catalasa negativa, nitrato reductora, no productora de indol ni urea, fermentadora de glucosa y maltosa pero no de otros azúcares, anaerobia facultativa, que presenta β -hemólisis. Crece en agar Columbia suplementado con 5% de sangre ovina dando colonias beta-hemolíticas pequeñas y colonias pequeñas en agar chocolate. No desarrolla en agar Mac Conkey y la mayoría de las cepas se pueden recuperar en el medio de cultivo

Thayer-Martin.

La producción de β -lactamasas ha sido poco frecuente en la especie. La enzima es una β -lactamasa TEM-1, no hidroliza las cefalosporinas, y su actividad es inhibida por el ácido clavulánico. Habitualmente está codificada en un plásmido pero se la ha encontrado integrada al cromosoma. La presencia de β -lactamasa aumenta la concentración de MIC de ampicilina en el rango de 0,25 mg / litro a 8 mg / litro, con un MIC50 de 2 mg / litro y un MIC90 de 4 mg / litro. Con raras excepciones, *K. kingae* es susceptible a los aminoglucósidos, macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol, fluoroquinolonas, tetraciclina y cloranfenicol. *Kingella kingae* exhibe CIMs relativamente altas a la oxacilina (MIC50, 3 μ g / ml; MIC90, 6 μ g / ml), el 40% de los aislamientos invasivos son clindamicina no susceptible, y todas las cepas son altamente resistentes a los antibióticos glicopéptidos (4).

Patogenia

La patogenia de *K. kingae* fue recientemente atribuida a la producción de una potente citotoxina, conocida como RTX (del inglés *Repeat in toxin*) (5). Esta toxina parecería promover la colonización del tracto respiratorio superior a nivel amigdalino, condición que favorece su transmisión persona-persona, especialmente entre niños de corta edad con estrecho contacto en guarderías y centros preescolares (6,7).

Un estudio sobre niños sanos que acudían a guarderías en el sudeste de Israel detectó una tasa de portadores faríngeos del

70%. En 2 estudios sobre brotes invasores de *K. kingae* en guarderías de Israel y Estados Unidos creció *K. kingae* en hasta el 45% de los cultivos faríngeos (8,9). El daño a la capa mucosa causado por una enfermedad viral previa o concomitante facilita la entrada de *K. kingae* en el torrente sanguíneo y la diseminación a sitios distantes (10). La toxina facilitaría la persistencia del organismo en el torrente sanguíneo y en los tejidos profundos del cuerpo (11).

Se ha visto que en los primeros seis meses de vida la incidencia es menor y esto se relaciona con la protección que confieren los anticuerpos maternos. Se describe un mayor número de casos entre los meses de julio y diciembre, lo que parece coincidir con la incidencia de infecciones virales respiratorias altas (12).

Manifestaciones clínicas

K. kingae se ha identificado como agente causal de infecciones invasivas. La infección osteoarticular es la forma más frecuente de presentación (62,4%), seguida de bacteriemia sin foco (32%). La artritis séptica comprende el 80% de los casos de infección osteoarticular, seguida de la osteomielitis y la espondilodiscitis (13,14).

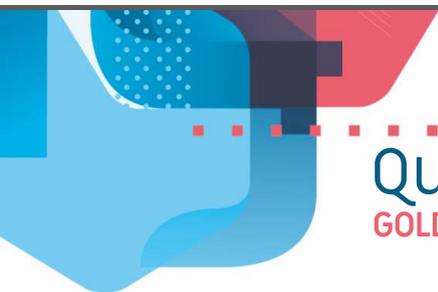
Infecciones osteoarticulares

Artritis bacteriana: La incidencia de la artritis bacteriana en niños es de 5 a 37 casos por 100000. Los niños menores de 3 años se ven afectados con más frecuencia. Suelen ser monoarticulares y perjudican principalmente las articulaciones de las extremidades, como

la cadera, el tobillo y la rodilla. En las últimas dos décadas, la vacunación sistémica contra *Haemophilus influenzae* ha modificado el patrón de infección ósea y es, en la actualidad, *K. kingae* el germen Gram-negativo implicado con más frecuencia (14). El retraso en la terapia se ha asociado con secuelas a largo plazo, por lo que es muy importante la obtención de cultivos de sangre y líquido sinovial y posteriormente comenzar de inmediato con el tratamiento.

Osteomielitis: La infección ósea por *K. kingae* se localiza fundamentalmente en huesos largos, el fémur es el más frecuentemente afectado, No suele haber mucha afectación del estado general y hasta en un tercio de los pacientes cursa sin fiebre, por lo que el diagnóstico suele ser tardío (más de 1 semana en el 70% de los pacientes) (15).

Espondilodiscitis: La espondilodiscitis u osteomielitis vertebral es una patología poco frecuente en pediatría. Representa alrededor de 2 a 4% de todas las infecciones osteoarticulares en los niños (16). *Kingella kingae* constituye el segundo agente etiológico, luego de *Staphylococcus aureus* en espondilodiscitis no tuberculosa en niños. Cursan con una sintomatología inespecífica, y cuyo diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha, por lo que muchas veces es tardío o se hace luego de múltiples tratamientos (17). A pesar de su baja frecuencia, esta condición se caracteriza por su prolongada morbilidad, la posibilidad de desarrollar complicaciones neurológicas y en ocasiones la muerte (18). La vía hematogena es la principal fuente de infección; sin embargo, los hemocultivos suelen ser negativos (19).



QuantiFERON® TB Gold Plus

GOLD STANDARD PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIONES POR TUBERCULOSIS LATENTE



VALIDADO
PRECISO
SIMPLE
ALCANCE

Test con mayor exactitud del mercado, menos del 2% de resultados indeterminados
Requiere una única visita del paciente



 tecnolab



ANMAT



ISO 9001:2008
Management
System
www.tuv.com
ID 9105021490

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

www.tecnolab.com.ar

Bacteriemia oculta

También llamada bacteriemia sin foco, representa la segunda expresión de la enfermedad por *Kingella kingae* en niños. En algunos pacientes se presenta como una erupción maculopapular diseminada, parecida a la que se describen en las infecciones sistémicas meningocócicas o gonocócicas. Debido a la presentación clínica aparentemente benigna, con los protocolos actuales para manejo de niños febriles de 6 a 36 meses sin ninguna fuente clínica aparente, basados en la temperatura corporal alta y presencia de marcada leucocitosis frecuentemente no detectan bacteriemia oculta por *K. kingae* y muchos casos probablemente no estén diagnosticados.

Endocarditis

La endocarditis por microorganismos del grupo HACEK es poco frecuente en niños, pero presenta un alto porcentaje de complicaciones, por lo que es importante un diagnóstico y tratamiento precoces. La endocarditis por *K. kingae* presenta complicaciones en el 50% de los casos, tales como embolismos, accidentes vasculares cerebrales, meningitis, insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico. Evolucionan al fallecimiento en el 16% de los casos (4). Suele responder rápidamente al tratamiento antibiótico, que se debe administrar entre 2 y 7 semanas.

Diagnóstico de las infecciones invasivas de *K. kingae*

Detección por cultivo: El aislamiento de *K. kingae* en medios sólidos bacteriológicos es dificultoso, (rendimiento 9-16%). La sensibilidad de los cultivos mejora significativamente mediante la inoculación sistemática del líquido articular en sistemas automatizados de hemocultivos lo que diluiría el posible efecto inhibitor del propio líquido sinovial en el crecimiento de la bacteria (20). A pesar de esta metodología la detección en cultivo del organismo sigue siendo problemática ya que depende de muchos factores como las características del caldo (la marca comercial de sistemas automatizado utilizado), el volumen (tipo de botella), el inóculo, etc.

Existen en el mercado una amplia variedad de sistemas comerciales para la identificación de este microorganismo tales como la tarjeta API NH, el instrumento Vitek 2 (21, 22), la ionización de desorción por láser

asistida por matriz (MALDI-TOF) (22), y métodos moleculares. El organismo es completamente mal identificado por el kit Remel RapID NH (22).

Detección por Ensayos de Amplificación de Ácidos Nucleicos: Los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos mejoran sustancialmente el diagnóstico de la enfermedad debido a *K. kingae* ya que al aumentar la tasa de detección en 4 veces reducen la fracción de las infecciones no confirmadas y muestran que el organismo es la principal etiología bacteriana de las infecciones esqueléticas en pacientes pediátricos jóvenes. Mediante esta técnica se pueden amplificar diferentes genes como el gen 16S rRNA o el gen cpn60 que codifica la proteína chaperonina 60 o segmentos conservados de los genes que codifican la toxina RTX (rtxA y / o rtxB). Este último es el más sensible ya que son capaces de detectar tan sólo 30 CFU del organismo, no necesita secuenciación posterior, son altamente específicos, se pueden aplicar a una variedad de muestras clínicas (sangre, líquido sinovial y tejidos sólidos, tracto respiratorio superior) y permitir la detección de cepas que exhiben polimorfismos del locus rtx (4).

Hasta ahora la toxina RTX es producida por todas las cepas de *K. kingae* examinadas.

Conclusión

La infección por *Kingella kingae* en su estadio inicial suele presentarse con sintomatología inespecífica, por lo que es importante incluirla dentro del screening microbiológico, ya que la administración temprana de terapia antimicrobiana es de suma importancia para prevenir el desarrollo de cuadros más graves que dejen secuelas e incluso que lleven a la muerte del paciente.

Dado que *K. kingae* es altamente sensible a antibióticos betalactámicos, permite comenzar un tratamiento precoz con amoxicilina.

Al ser un microorganismo fastidioso de crecimiento lento y exigente, con poca capacidad de resistencia a condiciones adversas y de baja concentración en el foco de infección, el cultivo se realiza con dificultad y tiene un bajo rendimiento (9-16%) en agar sangre y agar chocolate produciéndose frecuentemente un sub-diagnóstico. La detección de la bacteria se mejora significa-

tivamente mediante la inoculación de la muestra en sistemas automatizados de hemocultivos y el uso de ensayos basados en PCR.



MANLAB[®]
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Bibliografía

1. Pediatric Clinical Microbiology: It's the Little Things. Chris D. Doern, James J. Dunn, Alexander J. McAdam. J Clin Microbiol 54:1412-1413.
2. Epidemiology, etiology and clinical features septic arthritis in children younger than 24 months. Yagupsky P, Bar-Ziv Y, Howard CB, Dagan R. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149:537-40.
3. Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. (ed.) Manual of Clinical Microbiology, 10th ed. P. 574-587. ASM Press, Washington DC, 2011.
4. Kingella kingae: carriage, transmission, and disease. Yagupsky P. Clin Microbiol Rev. 2015 Jan;28(1):54-79.
5. Pharyngeal colonization by Kingella kingae in children with invasive disease P. Yagupsky Pediatr Infect Dis J, 28 (2009), pp. 155-157.
6. Isolation of Kingella kingae in the oropharynx during K. kingae arthritis in children. Basmaci R, Ilharreborde B, Bidet P, Doit C, Lorrot M, Mazda K, Bingen E, Bonacorsi S. Clin Microbiol Infect. 2012 May;18(5):E134-6.
7. Person-to-person transmission of Kingella kingae among day care center attendees. Slonim A, Walker ES, Mishori E, Porat N, Dagan R, Yagupsky P. J Infect Dis. 1998 Dec;178(6):1843-6.
8. Respiratory carriage of Kingella kingae among healthy children Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Pediatr. Infect Dis J. 1995;14(8):673-8.
9. Outbreak of Kingella kingae skeletal system infections in children in daycare. Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Trefler R, Porat N. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(6):526-32.
10. Epidemiological features of invasive Kingella kingae infections and respiratory carriage of the organism. Yagupsky P, Peled N, Katz O. J Clin Microbiol. 2002 Nov;40(11):4180-4.
11. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen Kingella kingae T.E. Kehl-Fie, J.W. St. Geme J Bacteriol, 189 (2007), pp. 430-436
12. Infecciones osteoarticulares por Kingella Kingae. Etxebarria I, Goitoxea X, Sanado L. Patología del aparato locomotor 2006; 4: 187-92.
13. Kingella kingae: An emerging cause of invasive infections in young children. Yagupsky P, Dagan R. Clin Infect Dis 1997; 24:860-866.
14. Septic arthritis caused by Kingella kingae in children]. Garzón MI, Hernández DV, Caeiro JP. Arch Argent Pediatr. 2015 Apr;113(2):e120-2.
15. Increasing prevalence of Kingella kingae in osteoarticular infections in young children. Lundy DW1, Kehl DK. J Pediatr Orthop. 1998 Mar-Apr;18(2):262-7.
16. Espondilodiskitis caused by Kingella kingae in children: a case report Isolda Budnik O, Lorena Porte T, José D. Arce V, Sergio Vial S y Juanita Zamorano R. Rev Chil Infect 2011; 28(4): 369-373
17. The toddler refusing to weight-bear: a revised imaging guide from a case series. Arthurs OJ1, Gomez AC, Heinz P, Set PA. Emerg Med J. 2009 Nov;26(11):797-801.
18. Childhood diskitis. Early S, Kay R, Tolo V. J Am Acad Orthop Surg 2003; 11: 413-20.
19. Bone and joint infections in children. Gutiérrez K. Pediatr Clin North Am 2005; 52:779-94.
20. Antibacterial properties of synovial fluid in the knee. Gruber BF, Miller BS, Onnen J, Welling R, Wojtyls EM. J Knee Surg. 2008 Jul;21(3):180-5.
21. Microbiological evaluation of the new VITEK 2 Neisseria-Haemophilus identification card. Valenza G, Ruoff C, Vogel U, Froesch M, Abele-Horn MJ Clin Microbiol. 2007 Nov; 45(11):3493-7.
22. Application of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of the fastidious pediatric pathogens Aggregatibacter, Eikenella, Haemophilus, and Kingella. Powell EA, Blecker-Shelly D, Montgomery S, Mortensen JE J Clin Microbiol. 2013 Nov; 51(11):3862-4.



Expresión de citoqueratinas en el cáncer de mama y subtipos tumorales por inmunohistoquímica

 19 min.



El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en todo el mundo. De acuerdo a estadísticas internacionales, anualmente se registran más de 1 millón de casos nuevos y la mitad de los mismos fallece por su causa. En el siguiente trabajo caracterizan el cáncer de mama en subtipos moleculares mediante la

expresión inmunohistoquímica de las Ck5/6, Ck7, Ck8 y Ck18 asociados a los clásicos marcadores determinados y analizan la evolución clínica de los distintos subtipos.



RESUMEN

Objetivo: Caracterizar el cáncer de mama en subtipos moleculares mediante la expresión inmunohistoquímica de las Ck5/6, Ck7, Ck8 y Ck18 asociados a los clásicos marcadores

determinados y analizar la evolución clínica de los distintos subtipos.

Métodos: La muestra fue intencional y de acuerdo con los criterios de inclusión definidos se seleccionaron 149 bloques de parafina de casos con carcinoma ductal infiltrante de la mama. De los resultados previos de marcadores moleculares por inmunohistoquímica que incluyeron RE, RP, Her-2, p53, Bcl2 y Ki-67, se analizó el inmunomarcaje de los tres primeros y se estableció el subtipo tumoral. De los

GEMATEC
equipamiento para medicina

Radiometer Analizador de Inmunoensayo AQT90 FLEX

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



NUEVO

QUÍMICA CLÍNICA



INMUNOLOGÍA



MEDIO INTERNO



HEMATOLOGÍA



REPRESENTANTE EN ARGENTINA

RADIOMETER 

mindray

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



bloques de parafina se construyeron 5 micromatrices de tejido y se evaluó la expresión inmunohistoquímica de las Ck5/6, Ck7, Ck8, Ck18 de acuerdo al subtipo tumoral.

Resultados: El promedio de edad de las pacientes fue 51,32 años. Los tumores luminal A y B expresaron Ck8 y Ck18 en más del 80 % de los casos. Los tumores Her-2+ expresaron en más del 80% de los casos Ck7 y Ck18, la proteína Bcl2 y la p53 marcaron en menos del 25 % y 39 % de los mismos. Los tumores TN expresaron Ck5/6, Ck7, Ck8 y Ck18 de forma variables. La proteína p53 y Bcl2 inmunomarcaron en porcentaje variable de casos y la Ki-67 en casi la totalidad. Presentaron recurrencia la mayoría con tumores Her-2+ y TN, la supervivencia global fue menor en los casos con esos subtipos.

Conclusión: El análisis de los biomarcadores moleculares en este estudio proporciona una mejor definición de cada tumor.

Palabras clave: Carcinoma de mama. Citoqueratinas. Subtipo molecular.



Rev Obstet Ginecol Venez 2016;76(2):93-101

1 Clínica Docente los Jarales.

2 Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC).

3 Departamento Clínico Integral del Sur, Universidad de Carabobo.

4 Facultad de Ingeniería, Universidad de Carabobo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en todo el mundo. De acuerdo a estadísticas internacionales, anualmente se registran más de 1 millón de casos nuevos y la mitad de los mismos fallece por su causa (1,2).

En Venezuela según datos disponibles del Ministerio Popular para la Salud, los casos nuevos y fallecidos por la enfermedad han aumentado progresivamente desde el año 2005, constituyendo la primera causa de morbimortalidad por cáncer para la mujer en nuestro país hasta la fecha (3,4). Es de resaltar que al momento del diagnóstico clínico más del 70 % de los casos presentan tumores localmente avanzados (5,6) cuya evolución no es la más favorable, comportamiento que se ha observado en algunos con menor estadio.

Hoy se conoce que lo utilizado

usualmente en la rutina para el diagnóstico y manejo de nuestras pacientes no explica suficientemente el comportamiento biológico del tumor (7-16).

En otros países es con propósito de un enfoque con valor predictivo para el comportamiento y la terapéutica, la identificación del subtipo molecular tumoral (luminal A, luminal B, Her-2+ y Basal) por análisis de expresión génica (7-10) considerado lo ideal o bien mediante técnica inmunohistoquímica (IHQ) (11-15) con incorporación a la lista de los clásicos marcadores pronósticos (RE, RP, Her-2) distintas citoqueratinas (Cks) (12-17). Sin embargo, a pesar de que existen diversos estudios realizados con ese fin por dicha técnica usando esas citoproteínas (12-17) en Venezuela son muy escasas las investigaciones científicas al respecto (18).

Las Cks son polipéptidos fibrosos que constituyen el principal tipo de filamento intermedio en el citoesqueleto de la mayoría de células epiteliales (incluyendo mucosa y glándulas), así como en algunas no epiteliales.

En la glándula mamaria humana, el epitelio de los conductos está constituido por dos capas de células que expresan distintas Cks (20). Las células de la capa interna o luminal se sabe expresan inmunorreactividad ante la Ck8 y Ck18, mientras que las de la capa externa a lo largo de la membrana basal y así denominadas son reactivas a las Ck5 y Ck6 (12-17,19,20).

Basados en el significado para la paciente con cáncer de mama del análisis inmunohistoquímico y el de la diferenciación molecular de tumor en la actualidad, el objetivo de este estudio es caracterizar el cáncer de mama en subtipos moleculares mediante la expresión inmunohistoquímica de las Ck5/6, Ck7, Ck8 y Ck18 asociados a los clásicos marcadores determinados y analizar la evolución clínica de los distintos subtipos considerando la recidiva tumoral y la sobrevida global.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, correlacional de diseño no experimental (21) de casos con cáncer de mama de los que se elaboraron micromatrices

de tejido (TMAs) (23). Previa autorización del Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC) e institución asistencial privada (consulta de mama), se revisó el archivo general de estudios IHQ y de bloques de parafina convencional resguardados en el CIMBUC de acuerdo a las normas para la investigación en muestras biológicas humanas según el Código de ética para la vida 2011 (22). La muestra fue intencional, no probabilística y se conformó con 149 casos de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: sexo femenino, cualquier edad, diagnóstico de carcinoma de mama ductal infiltrante sin otra especificación o mixto con componente ductal infiltrante predominante, estudio IHQ antes de tratamiento neoadyuvante para RE, RP, Her-2, Ki-67, p53 y Bcl2 determinados en un solo momento y realizados en el Laboratorio del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte, lámina de hematoxilina eosina (HE) del estudio IHQ previo preservada, tejido tumoral producto de biopsia incisional o excisional del tumor primario recolectada antes de cualquier tratamiento, óptimas condiciones del bloque de parafina, datos clínicos de interés. Se excluyeron los casos que no cumplieron los criterios de inclusión.

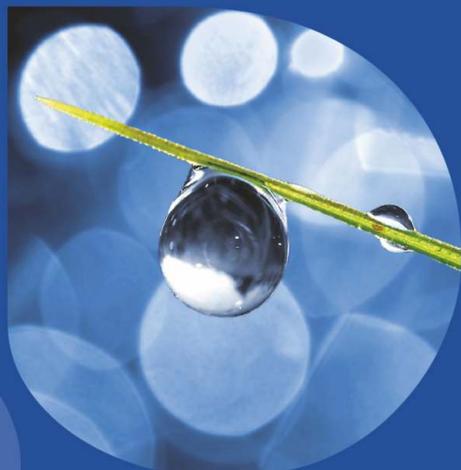
A continuación se evaluó el resultado del inmunomarcaje del RE, RP, Her-2 clasificándose a los tumores de acuerdo a los subtipos moleculares, empleando de la literatura para ello los trabajos Wiechmann (17) para los luminales A y B y de Carey (18) y Wiechmann (17) para los Her-2 y triple negativo (TN). Definiendo así: Luminal A: RE y/o RP (+), Her-2 (-); Luminal B: RE y/o RP (+), Her-2 (+) o (-); Her-2+: RE/RP (-); Her-2(+) y TN: RE/RP/ Her-2 (-). Establecidos los anteriores y de acuerdo a los mismos seguidamente se valoró la expresión de Ki-67, p53, Bcl2, como posteriormente la expresión de las Cks propuestas.

La información de interés fue obtenida de los datos anexos al estudio IHQ y del historial clínico accesible.

Construcción de las micromatrices de tejido (TMAs)

Todas las muestras tumorales en su momento, se fijaron en formol al 10 % e incluyeron en parafina, procesándose de

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento



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



PUBLISHER

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



WEB

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

CONNECT

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



MICROBIOLOGÍA

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



SISTEMA DE TRACKING DE MUESTRAS

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

CONECTOR

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



LABORATORY
INFORMATION
SYSTEM®

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

LITE

PRO

ENT



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB by Genetrics S.A.

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429BNT Núñez Buenos Aires

T. (+5411) 52 63 02 75 Rot

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

info@nextlab.com.ar

forma rutinaria. Las TMAs (23) se realizaron en el CIMBUC de forma manual. Bajo el microscopio de luz con objetivos crecientes (10, 20, 40x) se examinaron las láminas de HE y se seleccionaron las zonas con tumor, empleando dichas láminas se marcó la misma área en el bloque de parafina convencional (bloque de parafina donante). Seguidamente se elaboró un topograma o plantilla de localización en papel y se estableció el orden, posición y secuencia que tendrían los tumores en el bloque receptor para su identificación posterior y la lectura de la expresión de las Cks en estudio. El troquelado de los bloques de parafina receptores se confeccionó con la guía de una laminilla multifenestrada (acrílica de 30x50 mm con múltiples orificios ordenados por filas y columnas de 2 mm diámetro e igual distancia entre los mismos) y un trocar cilíndrico con 2 mm de diámetro. En cada uno se realizaron dos secciones de 30 cortes separados entre sí por una distancia de 5 mm (sección A y B de las TMAs). Seguidamente de la zona seleccionada de cada bloque donante se realizaron 2 cortes de forma separada y sucesiva con un trocar de 1 mm de diámetro, insertando cada cilindro en el bloque receptor de acuerdo a la plantilla de localización. Al culminar todos los bloques receptores la consolidación y homogeneización se realizó mediante calor en estufa a 45° grados centígrados por 3 minutos. En total se construyeron cinco TMAs.

Técnica inmunohistoquímica

La determinación de los marcadores previos y de las CKs en estudio se realizó, por el método de estreptavidina -biotina -peroxidasa con el sistema inmunon de la casa comercial respectiva (Dako/ Invitrogen) con los anticuerpos, clones, dilución y marcaje detallados (Cuadro 1).

De las TMAs se realizaron secciones de 3 µm que se llevaron a estufa a 60 °C por 2 horas, se desparafinaron y deshidrataron con xylol y alcohol en concentración decreciente (100, 95, 70 %). La recuperación antigénica se realizó en la solución Retrieval en baño María por 40 minutos a 95-99 °C. El bloqueo de la peroxidasa, se realizó con 1 gota de peróxido de hidrógeno al 3 % en metanol por 10 minutos. En cámara húmeda se agregó 1 gota del anticuerpo primario a temperatura ambiente que se dejó por 1 hora, luego se colocó 1 gota del anticuerpo secundario

marcado por 30 minutos. Se reveló la reacción enzimática con 3' 5' -diaminobencidina, agregando 1 gota del cromógeno entre 5 a 10 minutos. Entre cada paso se lavaron las preparaciones 3 veces con buffer PBS a pH 7.4. Se realizó la coloración con HE y el montaje.

Seguidamente cada cilindro de las TMAs fue analizado microscópicamente. Los tumores se consideraron positivos ante la coloración marrón dorada del citoplasma. De acuerdo a la extensión de la tinción en las células tumorales la expresión fue focal cuando las células positivas están aisladas en pequeños grupos o dispersas y son menos o igual al 50 % y difusa cuando más del 50 % de células neoplásicas son teñidas (19). Se capturaron imágenes con una cámara marca Labophot[®], incorporada al microscopio y una computadora Pentium E 3300 de 2 GB de memoria RAM con un monitor Samsung de 32 pulgadas. Todos los datos recogidos se anotaron en un instrumento diseñado para tal fin.



Cuadro 1

Anticuerpos monoclonales previos y en estudio (clon, dilución, fuente e inmunomarcaje)

Biomarcador	Clon	Dilución	Fuente del marcaje	Localización
RE	ID5	1:100	Dako	Nuclear
RP	PgR 636	1:100	Dako	Nuclear
Her-2	CerbB2	1:250	Dako	Membrana
Ki67	MIB-1	1:100	Dako	Nuclear
p53	D07	1:100	Dako	Nuclear
Bcl2	124	1:100	Dako	Membrana
Ck5/6	D5/16B4	Prediluido	Invitrogen	Citoplasma
Ck8	35βH11	1:50	Dako	Citoplasma
Ck18	DC10	1:50	Dako	Citoplasma
p73	p73-9F7	1:25	Invitrogen	Nuclear
CD10	56C6	1:80	Dako	Nuclear
EGFR	H11	1:200	Dako	Membrana

Análisis estadístico

El análisis e interpretación de los resultados se realizó a través del programa SSPS/PC versión 17. El estudio descriptivo, se realizó utilizando para las variables cuantitativas las llamadas tendencias centrales (media) y medidas de dispersión (desviación standard) como para las cualitativas el número absoluto y frecuencia (porcentaje). La asociación entre variables se analizó con la prueba de Chi cuadrado (X^2) y el test exacto de Fisher para las muestras con

menos de 5 sujetos (casos). La evolución clínica se valoró mediante la recurrencia tumoral y la supervivencia global. El estudio de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y el ajuste de modelos de regresión de Cox. Se consideraron significativos valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se logró obtener la edad de los 149 casos, la edad media de las mujeres para el momento del diagnóstico fue 51,32 años con un rango de 65 años (24-89 años) y una desviación estándar de 11,34 años. De la totalidad de las mismas más de 59 % tenían edad menor o igual a 50 años. Clínicamente más del 70 % se presentaron con un tumor entre 2 y 5 cm y un plastrón axilar, 60,40 % resultaron localmente avanzados.

Al evaluar en los tumores la expresión del RE, RP, Her-2, más de 50 % expresó RE, menos del 50 % RP y más del 28 % Her-2.

El tiempo de seguimiento varió de 18 a 72 meses para las pacientes no fallecidas (vivas).

La recurrencia de la enfermedad que se presentó en un 19,46 % de los casos se observó en promedio a los 11,05 meses con rango de 19 (16-35). La supervivencia global (SG) media fue de 40,34 meses, con rango de 54 (18-72) y una desviación típica de $\pm 12,44$ meses. Un 12 % fallecieron a lo largo del seguimiento por la neoplasia (Cuadro 2).



Cuadro 2
Características generales de los casos en estudio

Característica	n	%		
Grupo etario (años)	≤ 40	16	10,73	
	41-50	73	48,99	
	51-65	43	28,85	
Edad de los pacientes (punto de corte)	< 50 años	89	59,73	
	≥ 50 años	60	40,26	
Estadio clínico TNM (AJCC 2003)	I	19	12,75	
	IIa	40	26,84	
	IIb	53	35,57	
	IIIa	8	5,36	
	IIIb	26	17,44	
Expresión inmunohistoquímica	RE	81	54,36	
	RP	73	48,99	
	Her-2	43	28,85	
	Ki-67	134	89,93	
	p53	71	47,65	
	Bcl2	84	56,37	
	Ck5/6	13	8,72	
	Ck7	79	53,02	
	Ck8	119	79,86	
	Ck18	95	63,73	
	Subtipo molecular	Luminal A	51	34,22
		Luminal B	41	27,51
Her-2+		22	14,76	
TN		35	23,48	
Recurrencia	Si	29	19,46	
	No	120	80,53	
Estatus al inicio del estudio	Vivas	131	87,91	
	Fallecidas	18	12,08	

Fuente: Datos propios de la investigación. n= 149.

De la evaluación de la expresión del RE, RP y Her-2 de acuerdo a los subtipos del carcinoma de mama, se estableció que 61,73 % de los tumores eran luminales, más del 20 % TN y casi 15 % Her-2+.

El p53, Bcl2 y Ki-67 se expresaron en todos los subtipos de forma variable. El marcaje del Ki-67 se apreció en un 92,15 % de los tumores luminal A, 82,92 % de los luminal B, 94,28 % de los Her-2+ y 94,28 % de los TN.

De acuerdo al porcentaje de núcleos teñidos con el Ki-67, se observó que en los tumores luminal A y B un 60,78 % (31/51) y 39,02 % (16/41) respectivamente expresaron índices de proliferación bajos o intermedios, mientras que un índice de proliferación alto se observó en mayor número de casos en los luminal B, como también en los subtipos Her-2+ y TN en un 43,90 % (18/41), 31,81 % (7/22) y 45,71 % (16/35) respectivamente. Se observó asociación estadística significativa entre los subtipos luminal B y Her-2+ con índices de proliferación alto más que con TN.

La proteína p53 se expresó en casi la mitad de los tumores luminal A y en más de la mitad de los luminal B. No obstante menos de la mitad de los tumores Her-2+ y TN expresaron la misma. Asimismo se observó que la proteína Bcl2 se expresó en la mayoría de los tumores luminal A, mientras que en el resto de los subtipos el porcentaje de casos que inmunomarcaron la misma fue menor. No se apreció significancia estadística de la expresión de p53 con los subtipos, pero si de la expresión Bcl2 en los subtipos luminal B y A.

Al evaluar la inmunotinción de las Cks (Figura 1) en estudio en las secciones histológicas de los TMAs, se observó un porcentaje de casos no valorables por su desgaste que osciló entre 9,39 y 12,75 % correspondientes a la Ck18 y Ck7. La Ck5/6 se observó en todos los subtipos, particularmente en los tumores TN el porcentaje de casos que inmunomarcó la proteína fue mayor que en el resto, aunque no en todos los TN ocurrió el marcaje de la misma, hecho que diferenció a estos tumores en TN basal (TNB) encontrando un caso, de



Electroforesis Totalmente Automatizada Gel de Agarosa

- Fácil Automatización
- Un gel en sólo 45 minutos: aproximadamente un resultado de análisis de seroproteínas por minuto.
- Cámara de Migración Seca con Temperatura controlada.
- Alta Eficacia en el control de la temperatura por Peltier.
- Cámara de migración única en su tipo, con 2 o 3 electrodos.
- Fácil interpretación de los resultados.
- Reporta lo que usted ve, combinando la inspección visual del gel y el gráfico.
- Minimiza las pruebas de inmunofijación innecesarias, Maximiza las pruebas de primera línea negativa utilizando el ESTÁNDAR DE ORO: Electroforesis en gel de agarosa.
- Portamuestras desechables.
- Sistema de electroforesis automatizado más pequeño en el mundo.

Para electroforesis de:

Seroproteínas; Lipoproteínas; Hemoglobinas; Proteínas Urinarias y SDS; Inmunofijación; Isoelectroenfoque de LCR y α 1- AT



Ideal para laboratorios pequeños y medianos



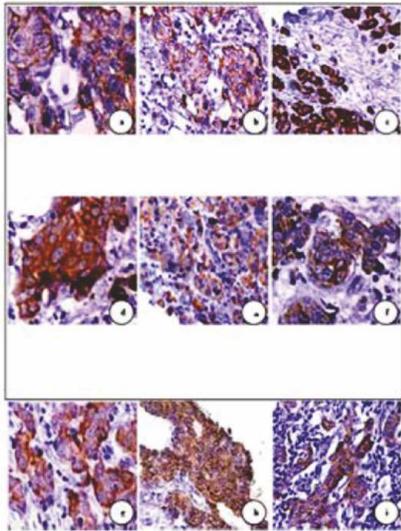
Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

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

TN no basal (TNnB) por falta de su expresión. La Ck7 inmunomarca prácticamente en casi todos tumores de cada subtipo.



Figura 1. Imágenes microscópicas: a. Ck5/6 (200x), b. Ck5/6 (100x), c. Ck5/6 (100x), d. Ck8 (200x), e. Ck8 (100x), f. Ck8 (100x), g. Ck18 (200x), h. Ck18 (100x), i. Ck18 (100x). Fuente. Imágenes de la investigación.



La expresión de la Ck8 se observó en todos los luminal A, 97 % de los luminal B, 94 % de los Her-2+, y 60 % de los TN. Asimismo se observó marcaje de Ck18 en la totalidad de los luminal A, 86 % de los luminal B, y en un 67 al 51 % en los Her-2+ y TN respectivamente (Cuadro 3).

Cabe destacar que al prestar atención en cuanto al subtipo y aspecto clínicos como la edad y estadio, se observó que las pacientes con tumores TN son más jóvenes, y la edad media es inferior a 50 años en relación a los otros subtipos, mientras que en aquellas con tumores luminal A, la edad media fue obviamente superior, encontrando diferencia significativa entre los tumores luminal A con los Her-2 y TN, y entre los tumores luminal B y TN en relación con la edad media. Igualmente se halló que más de la mitad de los casos clasificados estadio II correspondieron a tumores luminal (A, B) y los estadio III a Her-2+ y TN, encontrando asociación significativa entre los estadios II y III respectivamente con los subtipos luminal (A, B) y Her-2+ y TN.

Al evaluar la evolución clínica de los

casos, se observó que la media del seguimiento fue de 47, 45, 29,77 y 32 meses de acuerdo a cada subtipo tumoral. Durante el tiempo de seguimiento se identificaron 29 casos con recurrencia de la enfermedad, correspondiendo los mismos a aquellos con tumores del subtipo luminal A, Her-2+ y TN, el análisis demostró diferencia estadística significativa entre los subtipos ($P=0,016$). El intervalo libre de enfermedad por subtipo fue de 34, 20 a 34 y 15 a 29 meses respectivamente (luminal A, B, Her-2+, TN). El sitio de recurrencia más frecuente fue pulmón seguido de la piel cercana a la cicatriz la mayoría se observaron en los pacientes con tumores TN y Her-2+ (Cuadro 4), en particular en el caso TNB la recurrencia ocurrió en ganglios axilares a los 22 meses. La supervivencia global (SG) de la población en estudio a 50 meses fue estimada en más de 85 %.

No obstante se apreció que para el mismo período de tiempo para los pacientes con carcinomas luminal la supervivencia fue de 98 % a 100 %, presentando mejor supervivencia aquellos con tumores luminal A que B, mientras que para los pacientes con tumores Her-2+ y TN la misma fue de 60 %. Asimismo al estimar el seguimiento a 72 meses se apreció que la SG se hace menor para los pacientes con tumores TN que para aquellos con otros subtipos. En el caso del tumor TNB, la SG fue aún más corta y falleció a los 36 meses del diagnóstico de la enfermedad. Por otra parte la supervivencia global media fue de 70 ± 2 meses para los luminal A; de 71 ± 1 meses para los luminal B; de 46 ± 2 meses para la clase Her-2+ y 41 ± 2 meses para los TN ($P<0,000$)

DISCUSIÓN

La edad media de 51,32 años de las pacientes, es muy similar al estudio de Cheang (14) y cercano al de O'Brien (24) que refirió la misma alrededor de los 50 años, hallazgo que difiere de los trabajos de Reigosa (18) y Arrechea (25) donde fue reportada en 49,62 y 59,8 años.

Cuadro 3. Expresión de marcadores en estudio Ck5/6, Ck7, Ck8, Ck18 según subtipo molecular

Immunomarcaje		Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	Her-2+ n (%)	TN n (%)
Ck5/6	Positivo	3 (6,52)	2 (5,71)	3 (15)	5 (15,62)
	Negativo	43 (93,47)	33 (94,28)	17 (85)	27 (84,37)
	Total	46 (34,58)	35 (26,31)	20 (14,49)	32 (23,18)
Ck7	Positivo	22(50)	21(61,74)	16(84,21)	20(90,90)
	Negativo	22(50)	13(38,23)	3(15,78)	12(54,54)
	Total	44(36,97)	34(28,57)	19(15,96)	22(18,48)
Ck8	Positivo	45 (100)	37 (97,36)	18 (94,73)	19 (61,29)
	Negativo	-	1 (2,63)	1 (5,26)	12 (38,70)
	Total	45 (33,83)	38 (28,57)	19 (14,28)	31 (23,30)
Ck18	Positivo	42 (100)	31 (86,11)	13 (61,90)	17 (51,51)
	Negativo	-	5 (13,88)	8 (38,09)	16 (48,48)
	Total	42 (31,11)	36 (26,66)	21 (15,55)	33 (24,44)

Fuente: Datos propios de la investigación.

Cuadro 4

Análisis del patrón de recurrencia de la enfermedad según el subtipo molecular

Recurrencia	Luminal A n° (%)	Luminal B n° (%)	Her-2+ n° (%)	TN n° (%)	P
Aparición*					
Media	35	-	24,11	21,75	0,0160
Rango	-	-	21-35	16-30	
Sintomatología	Nódulos	-	-	5(62,5)	7(35)
Disnea	1(100)	-	2(25)	6(30)	
Tos	-	-	1(12,5)	3(15)	
Dolor	-	-	-	2(10)	
Ninguna	-	-	-	2(10)	
Total	1(3,44)	-	8(27,58)	20(68,96)	0,0000
Ubicación	Piel	-	-	5(62,5)	4(20)
G. axila	-	-	-	3(15)	
Pulmón	1 (100)	-	3(37,5)	9(45)	
Hígado	-	-	-	2(10)	
Hueso	-	-	-	2(10)	
Total	1(3,44)	-	8(27,58)	20(68,96)	0,0000

Fuente. Datos propios de la investigación. *Expresado en meses.

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

SEMIAUTOMÁTICOS



V4 Semi Básico

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



V4 Semi Plus

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

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

Diseñados y producidos en Argentina comercializados en todo el mundo.

AUTOMÁTICOS



V4 Auto Básico

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



V4 Auto Plus

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

Na⁺

K⁺

Cl⁻

Ca⁺⁺

Li⁺



En este estudio se observó predominio del subtipo luminal, con una proporción mayor a favor de los luminal A, hallazgo que si bien es similar en la distribución a lo descrito en los estudios de Carey (19), Ithemelandu (26), Matos (27), Piñero (28) y Salhia⁸(29) difiere con los mismos en la proporción de la totalidad de casos luminal y sus subtipos (A y B). En los estudios citados las frecuencias oscilaron para los carcinomas luminal entre 64,5 y 75,6 %, como para el subtipo A entre 47,9 al 57,6 % y para el subtipo B entre 6,9 al 11,6 %, diferencias que se acentúan aún más por el porcentaje obtenido de 27,5 % para los últimos en el presente, aunque al respecto con los análisis de Muñoz (30) y O'Brien (24) se encontró similitud con este hallazgo.

El porcentaje de tumores Her-2+ de 14,8 %, que resultó similar a lo descrito por Muñoz (27) y Arrechea (25) fue disímil al estudio de Jorge (31) y Ramírez (32) por un porcentaje menor y variable entre 5,6 % y 13,3 %.

En relación con los tumores TN la proporción de 23,5 % aunque es comparable con lo señalado por Carey (19) y O'Brien (24), difiere notablemente del 3 % al 15 % de lo reportado en el resto de la literatura y encontrado en países desarrollados. No obstante, es de resaltar que las poblaciones abordadas en las citadas investigaciones estaban conformadas por mujeres afroamericanas e hispanicas, que si bien son consideradas por separado parecidas a nuestra población en la literatura, hay que admitir que el mestizaje es lo más común en la misma.

En el presente el marcaje del Ki-67 predominante en los TN y Her-2+ difiere de lo reportado por Jorge (28). Sin embargo, la expresión en un porcentaje del subtipo luminal A que llamó la atención no difirió de la publicación de Munirah (10). Por otra parte cuando se valora el porcentaje de núcleos teñidos los tumores luminal B expresaron un índice de proliferación celular más alto (≥ 25 %) que los luminal A, hallazgo también presente en los subtipos Her-2+, TNnB y TNB, aspecto que coincide con lo señalado por otros estudios (26,30).

La expresión de p53 en los luminal A y B fue similar al estudio Cheang (14) y distinto

al de Piñero (28). En tanto en los TN y Her-2+ el resultado no difirió de análisis de otras publicaciones (9,31). En este estudio el porcentaje de casos que expresó la proteína Bcl2 en los luminal A y B fue similar a lo señalado por Arrechea (25) y en los Her-2+ y TN la proporción de casos fue relativamente más bajo comparado con los otros subtipos, resultado que difiere de lo publicado por Jorge (31) y al respecto se concuerda en que los TN más que los Her-2+ muestran una elevada expresión de la proteína p53.

Las Ck8 y Ck18 se expresaron en todos los tumores luminal A y en los luminal B en la mayoría, y aunque también se apreció en los Her-2+ y TN, la explicación pudiese tener fundamento en el origen de las células primitivas con potencial de diferenciación dual y predominio de un linaje (16). Por otra parte la Ck5/6, se expresó en muy pocos tumores del subtipo luminal A, B y Her-2+ pero en un 15,62 % en los tumores TN, hallazgo que difiere notablemente del rango entre 50 % a 80 % de lo encontrado en algunas publicaciones (14,18).

Consecutivamente al subtipo tumoral es posible mencionar que los resultados obtenidos parecen confirmar que hay diferencias importantes entre los inmunofenotipos considerados de la literatura (7,8,11,12,19,27,28,34) de tal forma que la clasificación mediante los biomarcadores moleculares expuestos permitiría discernir formas con diferente pronóstico que ciertamente es importante conocer ante cada caso con la enfermedad.

Finalmente, se puede argumentar que este estudio mostró de los tumores de mama un retrato molecular no conocido y heterogeneidad en los subtipos moleculares por porcentajes de expresión muy variados para los marcadores moleculares analizados (17,32), destacándose un patrón de expresión proteica que difiere de lo publicado hasta hoy (16,28,14), y que pudiese ser el punto de partida para explicar y/o comprender los hallazgos clínicos en nuestras pacientes.

Todo lo anterior nos lleva a concluir lo siguiente:

-El análisis en conjunto de los biomarcadores moleculares en este estudio proporciona una mejor definición de cada tumor para

completar el diagnóstico de la neoplasia (perfil IHQ).

-El perfil de moléculas proteicas expresadas (perfil IHQ) y los inmunofenotipos resultantes proporcionar aproximaciones al comportamiento teórico del tumor y por tanto al pronóstico de las afectadas con estratificaciones reales de riesgo adicional para los sistemas de clasificación utilizados en la actualidad, aunque se reconoce la necesidad de otros estudios.

-Definitivamente se han expuesto otras moléculas proteicas claves en la naturaleza maligna del tumor que influyen en la caracterización molecular y que no eran conocidas en nuestra población afectada.

AGRADECIMIENTOS

A los licenciados Lisbeth Silva, Andrius Tapia y Mai-Lyng Hung por colaboración en la construcción de las micromatrices de tejido, la realización de los cortes histológicos y la técnica de inmunohistoquímica. Al doctor Aldo Reigosa en la lectura de la técnica inmunohistoquímica.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-UC), según oficio Nro. CDCH-260 2011.



REFERENCIAS

1. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, López AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet*. 2011;378(9801):1461-1484.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3, 2012. Breast Cancer.
3. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de morbilidad 2011. [Documento en línea, consultado en febrero 2014]. Disponible: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad&Itemid=915.
4. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2011. [Documento en línea, consultado en febrero 2014]. Disponible: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad&Itemid=915.
5. Rebolledo V, Sucre L, Capocéfalo M, Saldivia F. Cirugía de rescate en carcinoma de mama localmente avanzado. *Salus*. 2009;13(3):14-19.
6. Bolívar AE, Betancourt L, Godoy A, Martínez P, Romero G, Bergamo L, et al. Distribución fenotípica del carcinoma de mama en Venezuela. *Rev Senol Patol Mamar*. 2013;26(4):129-133.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
8. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*.

2001;98(19):10869-10874.

9. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(14):8418-8423.
10. Munirah MA, Siti-Aishah MA, Reena MZ, Sharifah NA, Rohaizak M, Norlia A, et al. Identification of different subtypes of breast cancer using tissue microarray. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):669-677.
11. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-5374.
12. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19(2):264-271.
13. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gattl L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-2334.
14. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1368-1376.
15. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Golouh R, Carbone A, et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: Assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(21):1571-1581.
16. Gusterson BA, Ross D, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(4):143-148.
17. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al. Presenting feature of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2705-2710.
18. Reigosa A, Fernández A, Gutiérrez D, Caleiras E, Hardisson D, Espig H, et al. p63 y citoqueratina 5/6 en los diferentes tipos moleculares del carcinoma de mama. *Rev Esp Patol*. 2010;43(2):79-85.
19. Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et

al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-2502.

20. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: Biology and pathology. *Histochem Cell Biol*. 2008;129(6):705-733.
21. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. México DF: McGraw Hill; 2006.
22. Código de ética para la vida 2011. [Documento en línea, consultado en febrero 2014]. Disponible: <http://www.coordinv.ciens.ucv.ve/investigacion/coordinv/index/CONCIENCIA/codigoe.pdf>.
23. Simon R, Mirlacher M, Sauter G. Tissue microarrays. Tejido de microarrays. *Método Mol Med*. 2005;114(2):257-268.
24. O'Brien KM, Cole SR, Tse, CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24):6100-6110.
25. Arrechea IM, Vicente GF, Córdoba IA, Ibáñez BB, Santamaría MM, Guillén GF. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(2):219-233.
26. Ithemelandu CU, Lefall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: Age-specific prevalence and survival. *Surg Res*. 2007;143(1):109-118.
27. Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, Zeferino LC, Schmitt F. P63, cytokeratin 5, and P-cadherin: Three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch*. 2000;447(4):688-694.
28. Piñero MA, Polo GL, Alonso RJ, Salinas RJ, Canteras JM, Sola PJ, et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación?. *Cir Esp*. 2008;84(3):138-145.
29. Sahlia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH, et al. Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology. *BMC Womens Health*. 2011;11(44):1-9.
30. Muñoz DM, Fernández AM, Salvadores P, Schneider J. Utility of a simplified molecular classification of tumors for predicting survival of patients with invasive ductal breast carcinoma. *Anticancer Res*. 2009;29(11):4727-4730.

31. Jorge BD, Zarate O.A. Carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de células basales. Estudio morfológico y perfil de expresión inmunohistoquímica en 54 casos triple negativos. *Patol*. 2008;46(3):303-308.

32. Ramírez CA, Italo BG. Carcinoma de la mama triple negativo aspectos morfológicos y expresión de Ck 5/6. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(1):2-13.
33. Rebolledo PV, Ferri NN, Reigosa YA, Caleiras PE, Fernández RY. Caracterización molecular del carcinoma de mama en una población venezolana. *Rev Venez Oncol*. 2012;24(1):42-51.
34. Hidalgo MA, Jiménez SG. Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. *Salud Pública de México*. 2009;51(Sup2):S197-S207.

Consejo para la Práctica: Pesquisa del cáncer de mama (final)

REFERENCIAS

1. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society [published erratum appears in *JAMA* 2016;315:1406]. *JAMA* 2015;314:1599-614. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2463262>. Retrieved May 19, 2016. PMID: 26501536.
2. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:279-96. Available at: <http://annals.org/article.aspx?articleid=2480757>. Retrieved May 19, 2016. PMID: 26757170.
3. Breast cancer screening. Practice Bulletin No. 122. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;118:372-82. Available at <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Practice-Bulletins/Committee-on-Practice-Bulletins-Gynecology/Breast-Cancer-Screening>. Retrieved May 19, 2016. PMID: 21775869.

Traducido por Rogelio Pérez D'Gregorio de: American College of Obstetricians and Gynecologists. Disponible en: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Breast-Cancer-Screening>

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

Química Clínica



240 Test/Hora
DIRUI CS-T240



400 Test/Hora
DIRUI CS-400



600 Test/Hora
DIRUI CS-600B

Orinas



514 Tiras/Hora
DIRUI H-500

Hematología



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BCC-3000B



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BF-6500



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

DIRUI 20 años



Bernardo Lew



Heterogeneidad en los fenotipos inflamatorios de los pacientes con EPOC: rol del recuento celular diferencial en esputo



20 min.



El tabaquismo es la principal causa de la EPOC, sin embargo, factores como la edad de diagnóstico, la historia previa de asma, exacerbaciones, predisposición genética y otros influirían en el desarrollo de la enfermedad. Esto estaría relacionado con los fenotipos de pacientes con EPOC, los cuales tendrían diferentes respuestas a los corticoides inhalados. Pensando en la hipótesis de que la presencia de eosinófilos en esputo podría constituir una estrategia para diferenciar fenotipos de pacientes con EPOC, en el presente trabajo evalúan los perfiles celulares inflamatorios en muestras de esputo inducido en pacientes con EPOC no exacerbados. El esputo inducido es una técnica no invasiva, económica, que representaría una herramienta útil para conocer los diferentes fenotipos inflamatorios en pacientes con EPOC.



Bethy Camargo[#], Fernando DiTullio, Martín Bosio, Reynaldo Smith, Eduardo Borsini, Romina Canzonieri, Alexis Muryan, Alejandro Iotti, Alejandro Salvado, Ernst Glenda

Hospital Británico de Buenos Aires

[#]Becaria del programa de entrenamiento en la técnica de esputo inducido del Hospital Británico

Correspondencia: Dra Glenda Ernst

e-mail: gernst@hbritanico.com.ar

Domicilio postal: Hospital Británico de Buenos Aires

Perdriel 74, 1° Piso. CP 1280AEB

Tel.: (5411) 43096400 ext 2808

Recibido: 14.10.2015

Aceptado: 21.01.2016



Resumen

El tabaquismo es la principal causa de la EPOC, sin embargo, factores como la edad de diagnóstico, la historia previa de asma, exacerbaciones, predisposición genética y otros influirían en el desarrollo de la enfermedad. Esto estaría relacionado con los fenotipos de pacientes con EPOC, los cuales tendrían diferentes respuestas a los corticoides inhalados (CI). Recientemente, ha sido propuesto que los eosinófilos serían potenciales biomarcadores predictores de buena respuesta a los CI. Con la hipótesis de que la presencia de eosinófilos en esputo podría constituir una estrategia para diferenciar fenotipos de pacientes con EPOC, evaluamos los perfiles celulares inflamatorios en muestras de esputo inducido en pacientes con EPOC no exacerbados. Para esto, se reclutaron 20 pacientes con EPOC moderado a severo que concurren al gimnasio de rehabilitación respiratoria, los cuales fueron agrupados en eosinofílicos (n: 8, cuando presentaron más de 3% de eosinófilos en la muestra de esputo inducido) o no eosinofílicos (n: 9). Se descartaron 3 muestras por contaminación con células epiteliales. Si bien no se observaron diferencias significativas en los test de función pulmonar o de marcha de 6 minutos, los pacientes con eosinofilia presentaron ligeramente mayor reversibilidad luego del broncodilatador. Además, tuvieron mayor eosinofilia periférica, mayores valores de FeNO y mejor calidad de vida (medida por cuestionarios) que los pacientes no eosinofílicos. El esputo inducido es una técnica no invasiva, económica, que representaría una herramienta útil para conocer los diferentes fenotipos inflama-

torios en pacientes con EPOC.

Palabras clave: esputo inducido, EPOC, eosinófilos, fenotipos, corticoides inhalados.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene alta morbimortalidad, por lo que constituye un verdadero desafío para médicos e investigadores. La Organización Mundial de la Salud ha revelado que en el año 2030 la EPOC sería la tercera causa de muerte en el mundo (1). La calidad de vida de estos pacientes se ve gravemente afectada, especialmente en estadios avanzados (2), esto se asocia con una elevada carga económica para el sistema sanitario. La Unión Europea ha dado a conocer que los costos directos totales de las enfermedades respiratorias serían aproximadamente del 6% del presupuesto total de salud y que la EPOC representaría el 56% (3). En España, el costo directo total de la EPOC estimado durante el año 2012 fue de 4.169,81 millones de euros⁴.

El principal factor de riesgo relacionado con el desarrollo de esta enfermedad es el cigarrillo (5), sin embargo, se ha descrito que existirían otros factores que influyen en su evolución. Dentro de estos, se encuentran la edad, historia previa de asma bronquial, predisposición genética e infecciones respiratorias (6-9). En adición a esto, factores del medio ambiente u ocupacionales, tales como la exposición a biomasa o a inhalación de determinadas sustancias, podrían incrementar el riesgo de padecer EPOC (10, 11).

La EPOC se caracteriza por limitación persistente del flujo aéreo, que progresa

asociado a la inflamación de la vía aérea generada por la exposición a noxas o gases. La severidad de la enfermedad en cada paciente está dada por las exacerbaciones y comorbilidades (12). La inflamación crónica puede causar remodelación de la vía aérea e incluso destrucción del parénquima pulmonar que altere su funcionalidad (13). Las exacerbaciones usualmente requieren visitas no programadas que en ocasiones incluyen internación del paciente ya sea por el empeoramiento de los síntomas respiratorios, infecciones o eventos cardiovasculares, etc. En estos pacientes, las exacerbaciones conducen a un empeoramiento de la calidad de vida, un incremento de la severidad de la enfermedad, acompañado de una reducción de la expectativa de vida (14).

En virtud de heterogeneidad de la presentación clínica de la EPOC, se ha propuesto la estratificación de los pacientes de acuerdo a marcadores clínicos y biológicos. Estos incluirían la potencial respuesta farmacológica a los corticoides inhalados y la presencia de eosinofilia en las vías respiratorias. Algunos autores sugieren que los niveles de eosinofilia periférica podrían ser utilizados como biomarcadores que contribuyan a determinar su respuesta (15).

Se ha demostrado previamente que más del 30% de los pacientes con EPOC presentarían eosinofilia periférica (16). Más aún, se ha descrito un incremento de la

eosinofilia durante las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderado o leve, lo que mostró valores en esputo mayores al 3% y en sangre periférica mayores al 2% (17). De esta manera, la eosinofilia podría constituir un biomarcador predictor de las exacerbaciones, así como la identificación de potenciales respondedores al tratamiento con corticoides inhalados (18, 19). Si bien los eosinófilos en esputo parecerían ser mejores predictores que los eosinófilos periféricos, la técnica de esputo inducido no es una práctica habitual ya que requiere personal altamente entrenado, infraestructura especial y procesamiento inmediato. Además, se ha propuesto como biomarcador subrogante de la inflamación eosinofílica durante las exacerbaciones en EPOC, la determinación de la fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO) (20, 21). Se ha sugerido que los valores de corte de FeNO para pacientes con asma serían mayor de 50 ppb, síndrome de overlap Asma-EPOC entre 25 y 50 ppb y para los pacientes con EPOC menor de 25 ppb (22). A partir de estos valores, según la Sociedad Americana de Tórax (ATS-2011), los pacientes con EPOC y FeNO menor de 25 ppb no tendrían una fuerte recomendación para recibir corticoides inhalados, mientras que los pacientes con FeNO entre 25 y 50 deberían ser manejados a criterio del neumonólogo y finalmente los pacientes con FeNO mayor a 50 tendrían indicación de corticoides inhalados (23, 24).

Dado que la medición de FeNO no es una práctica habitual en la mayoría de los

centros de salud por falta de disponibilidad, por su elevado costo y su cuestionada especificidad; nosotros hipotetizamos que la presencia de eosinófilos en esputo podría constituir la mejor estrategia para diferenciar los fenotipos de pacientes con EPOC.

El objetivo es evaluar el rol del recuento celular diferencial en el esputo inducido para evaluar la presencia de diferentes fenotipos de pacientes con EPOC estables.

Materiales y métodos

Diseño: Estudio prospectivo en pacientes con EPOC moderado a severo GOLD D (definido por espirometría y exacerbaciones) que concurren al gimnasio de Rehabilitación Respiratoria del Hospital Británico de Buenos Aires.

Pacientes: Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado que contó con la evaluación y el aval del comité de revisión institucional del Hospital Británico. A los pacientes reclutados, se les realizó una prueba de esputo inducido para evaluar el perfil celular inflamatorio. Solo se incluyeron pacientes que no hubieran exacerbado en las cuatro semanas. Se incluyeron pacientes mayores de 40 años del servicio de Neumología del Hospital Británico, que firmaron el consentimiento informado y que tuvieron diagnóstico de EPOC conforme los

LA SOLUCIÓN EN HEMATOLOGÍA



Orphee Mythic 22 AL
Total Automático 5 DIFF
+ Bioseguridad



GEO MC
Total Automático 3 DIFF
+ Bioseguridad



Orphee Mythic 22 OT
5 DIFF + Sistema Tubo Abierto



Orphee Mythic 18
3 DIFF + Sistema Tubo Abierto



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



Reactivos Nacionales



criterios de las últimas guías GOLD 2015, que fueron ex tabaquistas o tabaquistas de al menos 10 paquetes/año, que tuvieron una relación $FEV_1/FVC \leq 0.7$ y FEV_1 menor del 70%. Se excluyeron pacientes que presentaron síntomas de exacerbación de EPOC o eventos cardiovasculares en las 4 semanas previas a la incorporación al estudio y pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedades neoplásicas, vasculitis, con compromiso pulmonar, enfermedades renales crónicas, cirrosis hepáticas, enfermedades sistémicas no controladas (diabetes, hiper/hipo-tiroidismo, enfermedad cardiovascular activa), bronquiectasias con infección aguda en las últimas 4 semanas o fibrosis quística y pacientes con diagnóstico de neumonía.

Cuando el paciente fue incluido en el estudio, realizó el cuestionario (CAT), la determinación del FeNO, espirometría (con la suspensión del tratamiento inhalatorio 24 hs previas al estudio) y finalmente se indujo el esputo. Se solicitó una muestra de sangre para hemograma y determinación de la proteína alfa-uno antripsina que se realizó en la misma semana del resto de las determinaciones.

Inducción del esputo: Se procedió de acuerdo al protocolo previamente establecido (25). Brevemente, se obtuvieron los plugs de moco, obtenidos con una pinza a partir de muestras frescas, se resuspendieron en DTT al 0.1% durante 20 minutos en agitación, se realizó una citocentrifugación a 300 RPM durante 5 minutos, las muestras se fijaron y se realizó una coloración de May Grundwald-Giemsa. Se realizaron hasta 3 nebulizaciones con solución salina hipertónica durante 5 minutos, controlando que el FEV_1 no descendiera más del 20% según lo indicado en el esquema mostrado en la Figura 1. Se utilizó solución salina hipertónica que varió su concentración en un rango de 0.9 a 3.0%, según al valor del FEV_1 de cada paciente. Las muestras se procesaron con dithiotreitol (DTT) al 0.1% y se centrifugaron para realizar el recuento diferencial. Se descartaron las muestras que presentaron más del 5% de células epiteliales (26).

Se consideró como criterio para clasificar los pacientes de acuerdo a la celularidad:

Determinación de los niveles de FeNO: Se midieron los niveles de óxido nítrico en aire ex-halado mediante la utilización del equipo NIOX MINO (Aerocrine).

Determinación de los niveles de la proteína alfa-uno: Se dosaron muestras de una gota de sangre seca en papel por nefelometría cinética con un valor de corte correspondiente a 100 mg/dL de 1.8 mg/dL.

Test de función pulmonar: Todos los pacientes fueron sometidos a test de función pulmonar (TFP) que incluyó espirometrías y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) realizados de acuerdo a las recomendaciones de la ATS/ERS. Para las mediciones de TFP, se utilizó un equipo de volumen constante (Platinum Elite DL, Medical Graphics Corporation). Los valores normales predichos fueron referidos a los de Crapo.

Estos fueron realizados el mismo mes en que se tomó la muestra de esputo inducido (27,28).



Figura 1. Esquema de inducción del esputo.



Análisis de los datos: Los resultados se analizaron mediante test no paramétricos utilizando el software Graph-Pad PRISM-5 (Graph Pad, La Jolla, CA). Para la estadística descriptiva, se informaron las medias y el desvío estándar. Para comparar las diferencias entre dos grupos, se utilizó el test de Mann Withney y cuando se compararon los resultados de tres o más grupos, se utilizó el test no paramétrico de Kruskal Wallis y el test de comparaciones múltiples de Dunn. Se consideró estadísticamente significativamente una $p < 0.05$.

Resultados

Población estudiada

Se reclutaron 20 pacientes, de los cuales 17 fueron hombres; un paciente fumador activo y el resto exfumadores (con más de un año sin fumar) con una carga tabáquica de 53.3 ± 7.3 paquetes/año. Los pacientes se agruparon de acuerdo al recuento celular diferencial en las muestras de esputo inducido tal como se observa en la Figura 2, tres muestras fueron excluidas por contaminación con células epiteliales. Si bien la mayoría de los pacientes fueron nebulizados con solución salina hipertónica al 3%, en cuatro de ellos se utilizó solución salina al 0.9% por presentar FEV_1 menor de 1L.

Dado que el esputo inducido constituye una técnica mínimamente invasiva, reproducible, validada y segura en pacientes con enfermedad pulmonar crónica tanto estables como exacerbados; la misma se utilizó para evaluar la heterogeneidad en los perfiles celulares inflamatorios de 17 pacientes con EPOC (29, 30). Esto permitió organizar los pacientes en 2 grupos: eosinofílicos y no eosinofílicos (Tabla 1). En la Figura 3 se observan imágenes representativas de los patrones encontrados en nuestros pacientes.

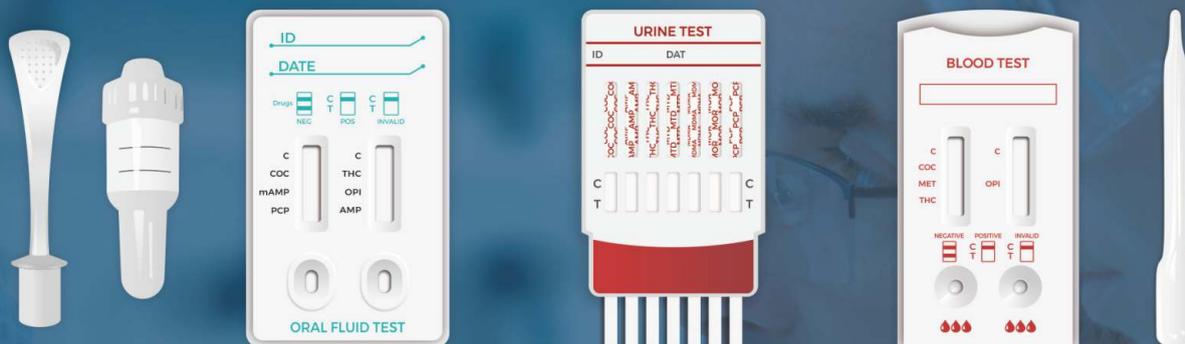
Características de los diferentes fenotipos de pacientes con EPOC

El grupo de pacientes no eosinofílicos presentó en promedio mayor carga tabáquica que los pacientes eosinofílicos; sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (91.9 ± 22.4 vs 54.3 ± 11.7 paquetes/año; $p = 0.28$). Los dosajes de α 1-antitripsina mostraron que todos los pacientes estuvieron dentro de la normalidad.

Como antecedentes de relevancia, se observó que todos los pacientes eosinofílicos refirieron rinitis, mientras que en los pacientes no eosinofílicos, sólo dos de ellos (100.0% vs 22.2% respectivamente).



LO QUE ANTES ERA NEGATIVO, AHORA ES POSITIVO CON LOS NUEVOS CUT-OFF



MULTIDROGAS EN ORINA

- ✓ Mayor nivel de sensibilidad y especificidad (Cut-Off más bajos del mercado)
- ✓ Resultados en 5 minutos
- ✓ Amplia variedad de drogas de abuso. Detecta:

DROGAS EXISTENTES	CUT-OFF ANTERIOR	CUT-OFF NUEVO
MARIHUANA	50 ng/ml	25 ng/ml
COCAINA	300 ng/ml	100 ng/ml
ANFETAMINA	1000 ng/ml	300 ng/ml
BARBITURICOS	300 ng/ml	300 ng/ml
METANFETAMINA	1000 ng/ml	300 ng/ml
MORFINA	300 ng/ml	100 ng/ml
BENZODIACEPINA	300 ng/ml	100 ng/ml
ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS	1000 ng/ml	1000 ng/ml

NUEVAS DROGAS	CUT-OFF
ALCOHOL (ETG)	500 ng/ml
KETAMINA	300 ng/ml
LSD	20 ng/ml
7-CLONAZEPAM	100 ng/ml
PROPOXIFENO	300 ng/ml

MULTIDROGAS EN SANGRE

- ✓ Primer test rápido Multidrogas en Sangre lanzado al mercado argentino
- ✓ Detección en Sangre entera / Suero / Plasma
- ✓ Resultados en 5 minutos

DROGA	CUT-OFF
MARIHUANA	12 ng/ml
COCAINA	50 ng/ml
ANFETAMINA	50 ng/ml
BARBITURICOS	100 ng/ml
METANFETAMINA	50 ng/ml
MORFINA	40 ng/ml
BENZODIACEPINA	100 ng/ml

MULTIDROGAS EN SALIVA

- ✓ Mayor seguridad en la toma de muestras (Presencial)
- ✓ Mayor sensibilidad que en orina
- ✓ Es de fácil y práctica utilización
- ✓ Resultados en 10 minutos
- ✓ Detecta 6 drogas en simultáneo:

DROGA	CUT-OFF	DETECCIÓN
MARIHUANA	12 ng/ml	Hasta 14 hs
COCAINA	20 ng/ml	10 min - 24 hs
ANFETAMINA	50 ng/ml	10 min - 72 hs
METANFETAMINA	50 ng/ml	10 min - 72 hs
OPIACEOS	40 ng/ml	1 hs - Días
FENCICLIDINA	10 ng/ml	



El tratamiento de mantenimiento para los pacientes incluyó corticoides inhalados (flutocasona o budesonide), broncodilatadores de rápida acción (SABAs y SAMAs), LABAs y broncodilatadores de ultrarápida acción ultra-LABAs: indicaterol) y antimuscarínicos (tiotropio y glicopirronio). Ambos grupos recibieron similares tratamientos dada la severidad de su enfermedad (Tabla 2). Dos pacientes del grupo eosinofílico, además, recibieron tratamiento con corticoides orales (meprednisona) y otros dos corticoides intranasales (furoato de mometasona).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de función pulmonar de ambos grupos de pacientes (eosinofílicos vs no eosinofílicos), aunque se observó un ligero incremento de la reversibilidad en el grupo de pacientes eosinofílicos (Tabla 3). Tampoco se observaron diferencias en la difusión (DLCO), ni en los metros recorridos en el test de marcha de 6 minutos. Sin embargo, la evaluación de los datos recogidos del test de impacto del CAT que mide el bienestar y calidad de vida desarrollado específicamente para pacientes con EPOC (COPD Assessment Test: CAT), mostró que los pacientes no eosinofílicos tienen peor calidad de vida respecto de los pacientes eosinofílicos (17.7 ± 3.8 vs 10.3 ± 0.66).



Figura 2. Algoritmo de pacientes en función del recuento celular diferencial.

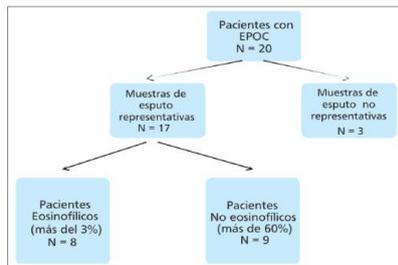


TABLA 1. Pacientes organizados por el perfil celular inflamatorio del esputo

	Grupo Eosinofílicos n = 8	Grupo No eosinofílicos n = 9	Valores de referencias sujetos sanos ²⁹	Valores de referencias EPOC ³⁰
Características demográficas				
Edad (años)	67.1 ± 2.6	72.7 ± 1.9		
Nº de hombres	5	9		
Nº de mujeres	3	0		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29.5 ± 3.5	27.2 ± 2.1		
Recuento diferencial				
Macrófagos (%)	21.8 ± 8.65	10.01 ± 2.85	66.0 ± 16.5	16.9 ± 14.4
Linfocitos (%)	0.24 ± 0.15	0.64 ± 0.4	3.0 ± 2.6	0.7 ± 0.8
Neutrófilos (%)	58.44 ± 11.13	86.18 ± 2.9	23.1 ± 14.8	78.9 ± 16.4
Eosinófilos (%)	17.23 ± 7.78	1.17 ± 0.26	0.008 ± 0.03	1.3 ± 2.6
Células epiteliales (%)	2.41 ± 0.83	1.72 ± 0.49	5.0 ± 0.5	2.1 ± 4.5

Mediadores inflamatorios: comparación de ambos grupos

Se observó que tanto los pacientes eosinofílicos como los no eosinofílicos presentaron más del 2% de eosinófilos en sangre periférica. Sin embargo, los valores fueron mayores en las muestras de

los pacientes con eosinofilia en esputo comparados con los pacientes no eosinofílicos (635.4 ± 111.1 eos/mm³ que equivalen a $5.8 \pm 1.3\%$ vs 435.0 ± 35.5 eos/mm³ correspondientes a $4.0 \pm 0.7\%$). Según el test de Mann Whitney, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p = 0.07$). También se observó que la cantidad de eosinófilos en esputo se correlacionó positivamente con la cantidad de eosinófilos en sangre (r de spearman = 0.52; $p = 0.1$).

Los pacientes eosinofílicos mostraron un ligero incremento en los niveles de FeNO respecto de los pacientes no eosinofílicos (43.5 ± 25.5 vs 21.3 ± 1.2 ppb; $p = 0.7$).



Figura 3. Celularidad en las muestras de esputo inducido. Se observa la foto del esputo fijado y teñido con May-Grunwald-Giemsa (400x). A) Muestra eosinofílica y B) Muestra neutrofílica.

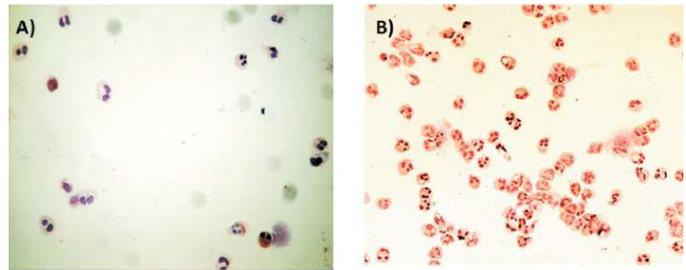


TABLA 2. Tratamiento de mantenimiento en los pacientes con EPOC

	Grupo Eosinofílicos n = 8	Grupo No eosinofílicos n = 9
Tratamiento		
Corticoides inhalados	6	7
LABAs	3	7
Ultra-LABAs	0	1
Anti-muscarínico	4	3

Discusión

La EPOC es una enfermedad que puede presentar diferentes fenotipos. Esta heterogeneidad se pone en evidencia con las diferentes respuestas a los tratamientos farmacológicos (26). Si bien numerosos trabajos se han centrado en definir estos fenotipos, no existe un consenso validado que los agrupe y clasifique, sin embargo se identifican entre ellos la bronquitis, el enfisema, los exacerbadores frecuentes, la sobreposición asma-EPOC y la EPOC con bronquiectasias (27, 28). Comprender las distintas presentaciones clínicas asociadas al perfil inflamatorio particular de cada paciente podría contribuir a determinar estrategias personalizadas de tratamiento.

Recientemente las guías emitidas en conjunto por la iniciativa global del manejo de la enfermedad obstructiva crónica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: GOLD) y la iniciativa global de asma (Global Initiative for Asthma: GINA); han definido al

fenotipo de sobreposición asma-EPOC como ACOS (29, 30). Este síndrome, caracterizado por una limitación persistente del flujo aéreo, tendría una prevalencia del 2% en la población general y del 20% en los pacientes con EPOC (31, 32).

Conocer los criterios para el diagnóstico de ACOS es fundamental ya que estos pacientes presentan mayor número de exacerbaciones y en ocasiones más severas que los pacientes con EPOC³³. Los pacientes con ACOS corresponden a un subgrupo de pacientes con EPOC que requieren tratamiento con corticoides inhalados asociados a broncodilatadores β -2 de larga duración (LABA) (34). ACOS incluye pacientes con EPOC que poseen reversibilidad parcial del flujo aéreo, con o sin antecedentes de rinitis o alergias, reducida DLCO y/o eosinofilia en el esputo o bien pacientes con asma que presenten obstrucción parcialmente reversible de la vía aérea, con o sin enfisema o DLCO <80% (35, 36).

El nuevo algoritmo para el diagnóstico de ACOS incluye criterios mayores y menores. Dentro de los criterios mayores, se encuentran una reversibilidad al broncodilatador mayor a 400 ml o al 15% del VEF1, historia de asma o eosinofilia en el esputo; y dentro de los menores se encuentra una reversibilidad al broncodilatador de más de 200 ml o al 12% del VEF1 en al menos dos ocasiones, IgE elevada o historia de atopía (37). Por consenso, los pacientes deben presentar dos criterios mayores o uno mayor y dos menores para ser diagnosticados como ACOS.



TABLA 3. Test de función pulmonar y caminata de 6 minutos (los resultados se expresaron como media y error estándar). Se compararon los resultados utilizando el test de Mann Withney, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

	Grupo Eosinofílicos n = 8	Grupo No eosinofílicos n = 9
Espirometría		
FVC (%)	68.1 ± 4.3	65.3 ± 3.3
FVC (L)	2.4 ± 0.3	2.54 ± 0.2
FEV1 (%)	46.6 ± 6.4	42.4 ± 3.5
FEV1 (L)	1.2 ± 0.15	1.3 ± 0.2
FEV1/FVC1	47.9 ± 4.0	50.1 ± 3.9
Reversibilidad FEV1 (%)	4.6 ± 1.6	2.1 ± 1.3
Reversibilidad FEV1 (mL)	105.7 ± 43.3	53.3 ± 32.4
Difusión de monóxido de carbono		
DLCO (ml/min/mmHG)	10.8 ± 1.5	11.4 ± 1.8
DLCO (%)	42.4 ± 6.9	41.7 ± 7.0
Test de caminata 6 minutos		
Metros recorridos	411.0 ± 39.1	378.6 ± 27.3
Saturación de oxígeno inicial (%)	93.9 ± 1.4	94.1 ± 0.5
Saturación de oxígeno final (%)	89.2 ± 3.1	88.6 ± 2.6
Desaturación puntos	4.6 ± 2.0	5.6 ± 2.3

Los pacientes con ACOS presentan mayor morbimortalidad que los pacientes con asma o EPOC solo, incluso en poblaciones

Calbiotech 25(OH) Vitamina D ELISA



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

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

Ventajas del Ensayo

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



LABORATORIOS BACON S.A.I.C

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

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

jóvenes (38-40). La relevancia de su adecuado diagnóstico se basa en el hecho de que presentan una notable estabilidad o mejoría cuando reciben corticoides inhalados. La eosinofilia en esputo con un valor de corte mayor a 2.5% predice la respuesta a corticoides inhalados con una sensibilidad de 82.4% y especificidad de 84.8% (41). Más aún, se ha sugerido que la presencia de eosinófilos en esputo inducido podría ser un potencial predictor para el éxito del tratamiento (42).

Si bien el tratamiento con corticoides inhalados ha demostrado beneficios en los pacientes con EPOC que presentan inflamación eosinofílica disminuyendo las exacerbaciones y mejorando su calidad de vida, en la práctica clínica habitual su utilización de acuerdo a la severidad del paciente puede resultar inapropiada. A pesar de que el número de pacientes reclutados hasta el momento es bajo, se encontró mayor estabilidad y mejoría de la calidad de vida (reflejada por el CAT) en el grupo de pacientes eosinofílicos que se encuentran con terapia de mantenimiento que incluye corticoides inhalados.

Actualmente, aquellos pacientes con EPOC con más de dos exacerbaciones por año tienen indicación de recibir tratamiento con corticoides inhalados, aunque la dosis a utilizar no está claramente definida. Sin embargo, debe considerarse que la sobre-utilización de corticoides inhalados podría tener más riesgos que beneficios a largo plazo y generar además un innecesario incremento en los costos del sistema de salud. La necesidad de encontrar biomarcadores que faciliten la identificación de estos pacientes continúa siendo un desafío. Si bien los hallazgos de este trabajo constituyen resultados preliminares de un estudio descriptivo que intenta comprender el rol de los eosinófilos para diferenciar los pacientes con EPOC, nosotros hipotetizamos que la eosinofilia en esputo podría ser una herramienta a utilizar como criterio para la indicación de corticoides inhalados. Cada paciente debe ser evaluado en forma individual para optimizar su tratamiento.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de

intereses relacionados con el tema de esta publicación.



Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [homepage on the Internet] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. En: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.
2. Ruttenvan Molken MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP et al. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest* 2006; 130(4): 1117-1128.
3. European Respiratory Society/European Lung Foundation. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. European Lung Foundation. European Lung White Book. Lausanne: European Respiratory Society; 2003, pp.34-43.
4. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 72-79.
5. Gould NS, Min E, Gauthier S, Chu HW, Martin R, Day BJ. Aging Adversely Affects the Cigarette Smoke-induced Glutathione Adaptive Response in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(9): 1114-22.
6. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma COPD overlap syndrome (ACOS). Opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 74-79.
7. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(9): 331-7.
8. Weiss ST. What genes tell us about the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(11): 1170-1173.
9. Matkovic Z, Tudoric N, Miravittles M. Impact of chronic bronchial infection in the lung and beyond. *Eur Respir Mon* 2013; 60: 46-57.
10. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156(8): 738-746.
11. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass Fuels and Respiratory Diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(5): 577-90.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007. En: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management-2007.html>, 2014.
13. Kersul AL, Iglesias A, Rios A et al. Molecular mechanisms of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 176-83.
14. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10(1): 24.
15. Lopez-Campos JL, Agustí A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal. *Lancet Respir Med* 2015; S2213-2600(15)00242-8.
16. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285-94.
17. Liesker JJW, Bathoorn E, Postma DS, Vonk JM, Timens W, Kerstjens HAM. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respir Med* 2011; 105(12): 1853-1860.
18. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6): 435-442.
19. Siva R, Green RH, Brightling CE et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 906-913.
20. Antus B, Barta I, Horvath I, Csiszer E. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations. *Respirology* 2010; 15(3): 472-477.
21. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting Sputum Eosinophilia in Exacerbations of COPD Using Exhaled Nitric Oxide. *Inflammation* 2013; 36(5): 1178-1185.
22. Louie S, Zeki AA, Schivo M et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(2): 197-219.
23. Bjermer L, Alving K, Diamant Z et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 2014; 108(6): 830-841.
24. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(5): 602-615.
25. Hargreave FE, Pizzichini E, Pizzichini M. Induced sputum examination. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(4): 569-70.
26. European Respiratory Task Force Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J* 2002; 20(37): 1s-55s.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al.

Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.

28. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735.

29. Veras TN, Pizzichini E, Steidle LJ et al. Cellular composition of induced sputum in healthy adults. *J Bras Pneumol* 2011; 37(3): 348-53.

30. Singh D, Fox SM, Tal-Singer R et al. Altered gene expression in blood and sputum in COPD frequent exacerbators in the ECLIPSE cohort. *PLoS One* 2014; 9(9): e107381.

31. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013 6-1; 41(6): 1252-6.

32. Blasi F, Chalmers JD, Aliberti S. COPD and Bronchiectasis: Phenotype, Endotype or Comorbidity? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014; 11(6): 603-604.

33. Allen-Ramey FC, Gupta S, DiBonaventura MD. Patient characteristics, treatment patterns, and health outcomes among COPD phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 779-87.

34. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronhneumol* 2014; 50(1): 1-16.

35. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vancouver USA: Global Initiative for Asthma 2014; 1-134.

36. Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015; 70 (7): 683-691.

37. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD* 2014; 11(3): 256-266.

38. de Marco R, Pesce G, Marcon A et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS ONE* 2013; 8: e62985.

39. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728-735.

40. Akamatsu K, Matsunaga K, Sugiura H et al. Improvement of Airflow Limitation by Fluticasone Propionate/Salmeterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What is the Specific Marker? *Front Pharmacol* 2011; 2(36): 1-6.

41. Hardin M, Silverman EK, Barr RG et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127.

42. Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The asthma COPD overlap syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(3): 509.

43. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(1): 74-9.

44. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology* 2015; 20(6): 940-946.

45. Kim MA, Noh CS, Chang YJ et al. Asthma and COPD overlap syndrome is associated with increased risk of hospitalisation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(7): 864-869.

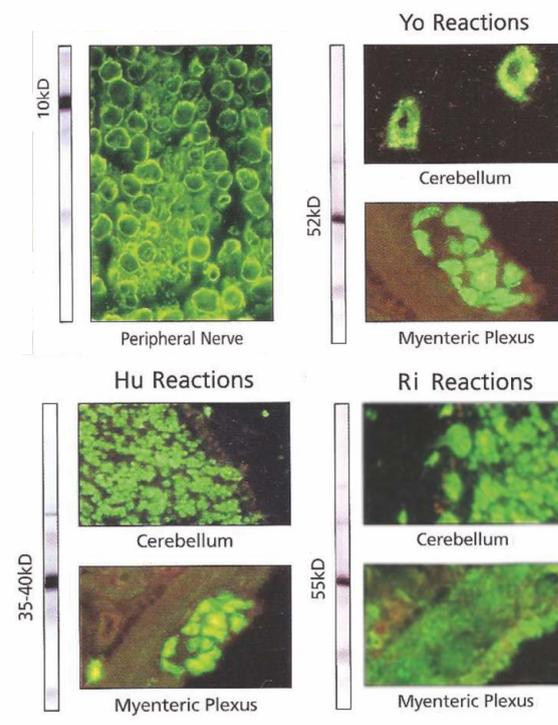
46. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 283-289.

47. de Marco R, Marcon A, Rossi A. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 671-679.



AUTOINMUNIDAD

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



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

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

ONYVA



Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D

 15 min.



La vitamina D es una vitamina liposoluble implicada en el metabolismo fosfocálcico cuyo papel es fundamental en la formación y mineralización ósea. Actualmente, se han demostrado además sus acciones inmunomoduladoras, antiproliferativas y estimuladoras de la diferenciación celular que la relacionan con importantes patologías como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. La cuantificación de 25(OH) vitamina D total en sangre es el marcador más preciso del estado de la vitamina D en un individuo, aunque su metabolito activo es la 1,25(OH)² vitamina D. El objetivo del presente estudio fue comparar las concentraciones de 25(OH) vitamina D obtenidas mediante dos métodos automatizados comerciales y estudiar la correlación de dichos métodos con la técnica de referencia - cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem -.



Torrubia B1, Alonso I1, López-Ramiro E1, Mahillo I2, De la Piedra C1

1 Laboratorio de Bioquímica
2 Servicio de Epidemiología
Fundación Jiménez Díaz - Madrid (España)



Resumen

Introducción: La cuantificación de 25(OH)

vitamina D total en sangre es el marcador más preciso del estado de vitamina D en un individuo. La técnica patrón-oro para su medición es la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), aunque actualmente los laboratorios clínicos utilizan de rutina técnicas de quimioluminiscencia. El objetivo del estudio fue comparar las concentraciones de 25(OH) vitamina D obtenidas mediante dos métodos automatizados comerciales y estudiar la correlación de dichos métodos con la técnica de referencia LC-MS/MS.

Material y método: Se cuantificaron los niveles de 25(OH) vitamina D en 1.000 muestras de suero del laboratorio de Bioquímica de la Fundación Jiménez Díaz mediante 2 métodos automatizados comerciales por detección de quimioluminiscencia: ADVIA CENTAURO[®] (SIEMENS) y LUMIPULSE[®] G1200 (FUJI-REBIO). Entre todas las muestras analizadas, las 50 más discordantes entre sí se enviaron para ser evaluadas por la técnica de referencia LC-MS/MS.

Resultados: Los resultados obtenidos indican que existe una buena correlación entre los dos métodos: CCI=0,923 (0,914-0,932), siendo los valores de LUMIPULSE[®] G1200 un 10% superiores a los de CENTAURO[®]. Con respecto a las 50 muestras seleccionadas, podemos observar que existe una buena correlación entre los dos inmunoensayos con la técnica LC-MS/MS, aunque ambos métodos infraestiman considerablemente los resultados de 25(OH) vitamina D con respecto al patrón-oro.

Discusión: Aunque ambas técnicas son adecuadas para su utilización, habría que plantearse si la "epidemia" mundial de hipovitaminosis D se debe a la metodología de análisis utilizada. Esta variabilidad entre inmunoensayos se solucionaría estandarizando las diferentes técnicas comerciales con los materiales de referencia elaborados por el NIST.

Palabras clave: 25(OH) vitamina D, FUJIREBIO, SIEMENS, comparación técnica, LC-MS/MS.

Introducción

La vitamina D es una vitamina liposoluble implicada en el metabolismo fosfocálcico cuyo papel es fundamental en la formación y mineralización ósea. Actualmente, se han demostrado además sus acciones inmunomoduladoras, antiproliferativas y estimuladoras de la diferenciación celular que la relacionan con importantes patologías como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer (1,2).

La cuantificación de 25(OH) vitamina D total en sangre es el marcador más preciso del estado de vitamina D en un individuo, aunque su metabolito activo es la 1,25(OH)₂ vitamina D (3,4).

La técnica patrón-oro para su medición es la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), pero actualmente los laboratorios clínicos utilizan de rutina inmunoensayos por quimioluminiscencia (5).

Los principales problemas de dicho (5) inmunoensayos se deben a la naturaleza hidrofóbica del analito, la alta concentración en la que se encuentra la proteína ligadora de vitamina D (VDPB) en el suero, y la existencia de reacciones cruzadas de los múltiples metabolitos de vitamina D con los anticuerpos utilizados en la técnica. Por ello, un correcto inmunoensayo requiere un pretratamiento para inactivar la VDPB, una

¿El secreto de la felicidad?
Ser capaz de encontrar *alegría* en la *alegría* del otro.



Science for life



Autoinmunidad

AMA-M2
ANA Detect
ANAscreen
ANCAscreen hs (high sensitive)
Anti-alpha-Fodrin IgA - IgG
Anti-Annexin IgG - IgM
Anti-β2-Glycoprotein I IgA - IgG - IgM - Screen
Anti-BPI
Anti-C1q
Anti-Cardiolipin IgA - IgG - IgM - Screen
Anti-Cathepsin G
Anti-CCP hs (high sensitive)
Anti-Centromer B
Anti-DGP IgA - IgG - Screen
Anti-dsDNA IgA - IgG - IgM - Screen
Anti-Elastasa
Anti-GBM
Anti-Gliadin IgA - IgG - Screen
Anti-gp210
Anti-Histone
Anti-Insulin
Anti-Intrinsic Factor
Anti-Jo-1
Anti-Lactoferrin
Anti-LC1*
Anti-LKM-1
Anti-Lysozym
Anti-MCV

Anti-MPO (pANCA)
Anti-Nucleosome
Anti-Parietal Cell
Anti-Phosphatidic Acid IgG - IgM
Anti-Phosphatidyl Inositol IgG - IgM
Anti-Phosphatidyl Serin IgG - IgM
Anti-Phospholipid Screen IgG - IgM
Anti-PR3 (cANCA)
Anti-PR3 hs (high sensitive)
Anti-Prothrombin IgA - IgG - IgM - Screen
Anti-Rib-P
Anti-RNP/Sm
Anti-RNP-70
Anti-Scl-70
Anti-SLA
Anti-Sm
Anti-Sp100
Anti-SS-A (Ro)
Anti-SS-A 52
Anti-SS-A 60
Anti-SS-B (La)
Anti-ssDNA
Anti-TG
Anti-Tissue-Transglutaminase IgA - IgG - Screen
Anti-TPO
ASCA IgA - IgG
ENAscreen
Rheumatoid Factor IgA - IgG - IgM - Screen

Infecciosas

Anti-B. pertussis Toxin IgA - IgG
Anti-Borrelia IgG - IgM Abs. - IgG LCR* - IgM LCR*
Anti-Chlamydia pneumoniae IgA - IgG - IgM Abs.
Anti-Chlamydia trachomatis IgA - IgG - IgM Abs.
Anti EBV (EBNA-1) IgG
Anti EBV (VCA) IgG - IgM Abs. - IgG LCR*
Anti-EBV (ZEBRA) IgM
Anti-Helicobacter pylori IgA - IgG
Anti-Hepatitis E Virus IgG* - IgM*
Anti-HSV-1 IgG - IgM Abs.
Anti-HSV-1/2 IgG - IgM Abs. - IgG LCR*
Anti-HSV-2 IgG - IgM Abs.
Anti Measles Virus IgG - IgM Abs. - IgG LCR*
Anti Mumps Virus IgG - IgM Abs.
Anti-Mycoplasma pneumoniae IgA - IgG - IgM Abs.
Anti-Parvovirus B19 IgG - IgM Abs.
Anti-Rubella Virus IgG LCR*
Anti-VZV IgA - IgG - IgM Abs. - IgG LCR*
Anti-Yersinia IgA - IgG

Metabolismo óseo y mineral

25-OH Vitamin D3/D2

Inflamatorio Intestinal

Calprotectin
Lactoferrin*

*en registro ANMAT



selección cuidadosa del anticuerpo utilizado y la estandarización de la técnica frente a los valores arrojados por el analizador LC-MS/MS. Las diferentes técnicas comerciales para el análisis de vitamina D difieren en la manera de separar la proteína ligadora, en el porcentaje de reacciones cruzadas con otros metabolitos de nuestro analito, así como en la especificidad del anticuerpo utilizado (4,6).

Actualmente, como resultado del conocimiento general sobre la severa deficiencia de vitamina D en la población mundial, ha surgido la necesidad de medir los niveles de vitamina D en diferentes poblaciones, cohortes de investigación y pacientes individuales (7). Diversos estudios han mostrado variaciones considerables entre los diversos métodos analíticos basados en inmunquímica, cromatografía líquida/UV y LC-MS/MS. Se ha llegado a afirmar que un paciente concreto puede ser clasificado con niveles de suficiencia o insuficiencia de vitamina D dependiendo del laboratorio donde se haya realizado el análisis (7,8).

Para solucionar este problema se ha establecido la necesidad de la estandarización de los niveles de 25(OH) vitamina D por parte de numerosas organizaciones científicas. En 2011, la Oficina de Suplementos Dietéticos (ODS) del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (NIH) en colaboración con el *National Institute of Standards and Technology* (NIST) creó el programa de estandarización de la vitamina D (VDSP). El NIST ha desarrollado 4 materiales de referencia basados en suero con diferentes concentraciones conocidas de vitamina D que permiten estandarizar las diversas técnicas comerciales (7,9). A pesar de ello, no todos los métodos actuales empleados para cuantificar 25(OH) vitamina D están ya calibrados frente a estos estándares (10).

El objetivo de este estudio fue comparar las concentraciones de 25(OH) vitamina D obtenidas mediante dos métodos automatizados comerciales y estudiar la correlación de dichos métodos con la técnica LC-MS/MS.

Material y métodos

Para ello hemos utilizado 1.000 muestras de suero elegidas al azar entre las analizadas en el laboratorio de Análisis

Clínicos de la Fundación Jiménez Díaz. Las muestras pertenecían a pacientes con una edad comprendida entre 1 y 92 años (59 ± 18 , media \pm DE) con un 37% de mujeres y un 63% de hombres. Se cuantificaron los niveles de 25(OH) vitamina D en el analizador ADVIA CENTAURO XP[®] (SIEMENS) y en el LUMIPULSE G1200 (FUJIREBIO).

En todos los casos las muestras se han manejado de modo anónimo, por lo que no ha sido necesaria la obtención del consentimiento informado de los pacientes.

El analizador LUMIPULSE[®] G1200 (FUJIREBIO) realiza un inmunoensayo no competitivo tipo sándwich con detección por quimioluminiscencia que emplea dos anticuerpos, un anticuerpo monoclonal de oveja que se une a la 25(OH) vitamina D₂ y D₃, y un segundo anticuerpo monoclonal que se une exclusivamente al complejo anteriormente formado. La separación de la proteína ligadora de la vitamina D se realiza mediante un agente químico en 1^ª reacción.

Según las especificaciones del fabricante, la técnica presenta una imprecisión intraensayo con un coeficiente de variación (CV) $\leq 6\%$, y una sensibilidad funcional de 3,491 ng/mL. Su intervalo de medición es de 4-150 ng/mL. La especificidad analítica reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con otros metabolitos es del 100% para la 25(OH) vitamina D₃, del 100,1% para la 25(OH) vitamina D₂, y del 19,9% para el epímero C3 de 25(OH) vitamina D₃.

El analizador ADVIA CENTAURO[®] (SIEMENS) consiste en un inmunoensayo competitivo con detección por quimioluminiscencia que utiliza un anticuerpo monoclonal murino anti-fluoresceína unido de forma covalente a partículas paramagnéticas (PMP), un anticuerpo monoclonal murino anti-25(OH) vitamina D marcado con éster de acridinio, y un análogo de vitamina D marcado con fluoresceína. Como medio de separación de la proteína ligadora se utiliza un agente liberador en tampón salino.

Según las especificaciones del fabricante, la técnica presenta una imprecisión intraensayo con un CV del 4,2%-11,9% y una sensibilidad funcional de 4,2 ng/mL. Su intervalo de medición es de 4,2-150 ng/mL. La especificidad analítica reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con

otros metabolitos es del 97,4% para la 25(OH) vitamina D₃, del 106,2% para la 25(OH) vitamina D₂ y del 1% para el epímero C3 de 25(OH) vitamina D₃.

Entre todas las muestras analizadas, las 50 más discordantes entre sí se enviaron para ser evaluadas por el método LC-MS/MS en el laboratorio del Dr. Etienne Cavalier (Departamento de Química Clínica, Universidad de Lieja, Bélgica); con el fin de comparar los dos inmunoensayos por quimioluminiscencia con respecto a la técnica de referencia LC-MS/MS. La diferencia de resultado entre estas 50 muestras oscilaba entre el 14% y el 133% ($32 \pm 52\%$, media \pm DE) con respecto a la media de los 2 valores obtenidos. En todos los casos este porcentaje era superior a los coeficientes de variación interanálisis de los 2 métodos: FUJIREBIO, 6%; SIEMENS, 11,9%. Analizamos las muestras más discordantes para ver si correspondían a un grupo determinado de pacientes, como por ejemplo gestantes que presentan niveles anormales de proteína ligadora de la vitamina D. Sin embargo, observamos que dichos pacientes pertenecían mayoritariamente a los servicios de Nefrología, Reumatología y Endocrinología, hecho no significativo, ya que estos servicios son los que más demandan la determinación de vitamina D. Por otra parte, la edad media de estos 50 pacientes era 63 ± 16 años, siendo el 34% hombres y el 66% mujeres, cifras muy similares a las del grupo total de 1.000 muestras (edad 59 ± 18 años con un 37% de mujeres y un 63% de hombres). Se eligieron las muestras más discordantes entre sí para enviar a analizar por gases-masas porque nuestro objetivo era doble: por una parte comprobar su similitud con la técnica de gases-masas y por otra parte aclarar cuál de las dos técnicas se asemejaba más a la técnica de referencia. Este segundo punto no se podía clarificar si enviábamos las muestras cuyos resultados eran similares. Con respecto a la elección de un número de 50 muestras como la adecuada para el estudio, se realizó porque era una cantidad de muestras suficiente para obtener resultados estadísticamente significativos. Debido al elevado coste de la determinación por gases-masas no fue posible enviar un mayor número de muestras.

Resultados

Evaluamos el grado de concordancia

de las medidas de vitamina D proporcionadas por los dos aparatos: ADVIA CENTAURO XP[®] y LUMIPULSE G1200[®]. Para ello, calculamos los coeficientes de correlación intraclase (CCI) junto con sus intervalos de confianza al 95%. Los resultados obtenidos indican que existe una buena correlación entre los dos métodos: CCI=0,923 (0,914-0,932). No existen diferencias significativas en el CCI si se dividen las muestras en los grupos con valores de vitamina D ≤ 20 ng/mL y >20 ng/mL.

La recta de regresión obtenida entre ambos ensayos fue $Y=1,221+1,035X$, donde Y corresponde a los valores de LUMIPULSE G1200 y X a los del CENTAURO[®]. Se observa que los valores de LUMIPULSE G1200 son un 10% superiores a los de CENTAURO[®] (Figura 1).

Con respecto al subgrupo de 50 muestras seleccionadas para analizar por LC-MS/MS, se ha obtenido un CCI=0,987 con el analizador LUMIPULSE y un CCI=0,938 con el analizador CENTAURO[®]. Aunque ambos

son satisfactorios, el coeficiente de correlación intraclase más elevado es el de LUMIPULSE, por tanto, las mediciones de este aparato se parecen más a las exactas (Figuras 2 y 3).

A continuación, con nuestro subgrupo de 50 muestras seleccionadas, realizamos las gráficas de Bland-Altman, donde el eje X corresponde a las medias de cada par de observaciones y el eje Y a las diferencias entre cada par de observaciones. En los gráficos hay dos líneas continuas horizontales. La línea continua gris está trazada a la altura del valor cero; si las medidas dadas por el aparato fueran idénticas a las medidas exactas los puntos debería situarse justo en esta línea. La línea continua azul representa la media de las diferencias. Si esta línea está por debajo de la línea del valor 0 quiere decir que el aparato tiende a dar medidas inferiores al valor exacto, y si está por encima lo contrario.

Como podemos observar en la figura 4, la media de las diferencias entre el analizador LUMIPULSE G1200 y el método

de referencia LC-MS/MS es de un 20%; por tanto, dicho inmunoensayo infraestima los valores de 25(OH) vitamina D en un 20% con respecto al patrón-oro. En la figura 5, apreciamos cómo en el caso del analizador CENTAURO[®] la media de las diferencias es de un 42%, por lo cual los valores que arroja esta técnica son muy inferiores a las del método de referencia. Por otro lado, la técnica LUMIPULSE SE G1200[®] presenta una menor dispersión en los resultados

Discusión

Ambos métodos presentan una buena correlación entre ellos, siendo los valores obtenidos en el analizador CENTAURO[®] aproximadamente un 10% inferiores a los obtenidos por el analizador LUMIPULSE G1200[®].

La correlación de ambos inmunoensayos con la técnica de referencia LC-MS/MS es buena (aunque más alta para LUMIPULSE que para CENTAURO), lo cual no excluye que los dos métodos infraestimen considerablemente los resultados de 25(OH)

 **Medix
Biochemica**

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

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

actim[®]
FECALBLOOD



Actim[®] Fecal Blood

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



vitamina D con respecto al patrón-oro. En esta selección de muestras, que se realizó escogiendo aquellas donde la discrepancia entre ambos métodos fue mayor, LUMIPULSE G1200 infraestima los valores en un 20%, mientras que CENTAURO[®] arroja valores de 25(OH) vitamina D un 42% inferiores a los del método de referencia LC-MS/MS. Esta diferencia entre ambos inmunoensayos viene dada por la diferente técnica utilizada (ensayo competitivo en SIEMENS y no competitivo tipo sándwich en FUJIREBIO), el pretratamiento de la muestra para separar la 25(OH) vitamina D de la VDPB y los anticuerpos seleccionados.



Figura 1. Recta de regresión entre LUMIPULSE G1200[®] (FUJIREBIO) y CENTAURO[®] (SIEMENS) utilizando 1.000 muestras de suero de pacientes de la Fundación Jiménez Díaz

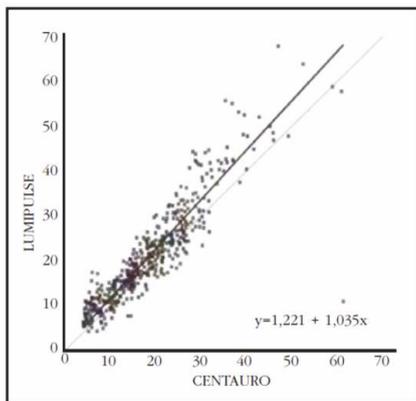
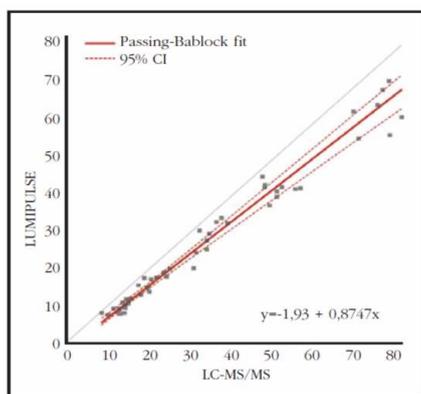


Figura 2. Recta de regresión calculada mediante Passing-Bablok entre LUMIPULSE G1200[®] (FUJIREBIO) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)



En la actualidad, según los estudios realizados, más de la mitad de la población mundial presenta niveles insuficientes o

incluso franca deficiencia de vitamina D (11). Esto puede llegar a considerarse una “epidemia” mundial, pero habría que preguntarse si este estado de hipovitaminosis generalizada está influido en gran parte por la metodología de análisis utilizada en la determinación de las concentraciones de 25(OH) vitamina D (8,11).

Esta variabilidad entre inmunoensayos se solucionaría estandarizando las diferentes técnicas comerciales con los materiales de referencia para la medida de 25(OH) vitamina D elaborados por el NIST (12).



Figura 3. Recta de regresión calculada mediante Passing-Bablok entre CENTAURO[®] (SIEMENS) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)

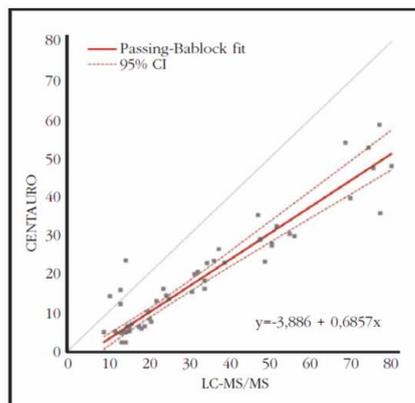
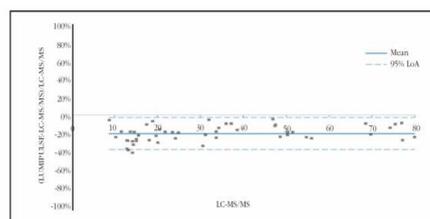


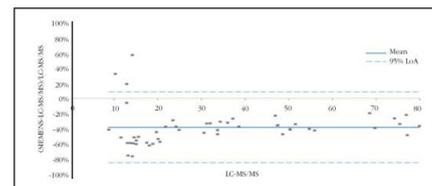
Figura 4. Gráficas de Bland-Altman entre LUMIPULSE G1200[®] (FUJIREBIO) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)



Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por Laboratorios Fujeribio Europe. Agradecemos de modo especial a Alicia Nadal sus comentarios y su colaboración durante el desarrollo del mismo.



Figura 5. Gráficas de Bland-Altman entre CENTAURO[®] (SIEMENS) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



Bibliografía

1. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido E. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):2850-65.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
4. Offenloch-Haehnle B. Approaches to measurement of vitamin D concentrations immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:50-3.
5. Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytanghe K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2011;57(3):441-8.
6. Kobold U. Approaches to measurement of vitamin D concentrations - mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:54-9.
7. Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:41-9.
8. Ibrahim F, Parmentier C, Boudou P. Divergence in classification of 25-hydroxyvitamin D status with respect to immunoassays. *Clin Chem.* 2007;53(2):363-4.
9. Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:511S-25S.
10. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75(7):477-88.
11. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
12. Tai SS, Bedner M, Phinney KW. InDevelopment of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2010;82:1942-8.

Utilidad de la reacción de polimerasa en cadena convencional para la detección de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. y *Trichomonas vaginalis* en muestras genitales de mujeres en consulta ambulatoria

 11 min.

 *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma* spp. son los microorganismos responsables de las infecciones de transmisión sexual (ITS), de patologías genito-urinarias en mujeres. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos han demostrado numerosas ventajas para el diagnóstico microbiológico, pero no

han sido ampliamente estudiados para la detección de estos microorganismos. En el siguiente artículo implementan una reacción de polimerasa en cadena convencional para su detección y comparan sus resultados con los métodos actuales utilizados en el laboratorio.



Gonzalo Alarcón, Gabriela Barraza, Andrea

Vera, Aniela Wozniak y Patricia García

Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina (GA, GB). Departamento de Laboratorios Clínicos (AW, PG).

Red de Salud UC-Christus Servicio de Laboratorios Clínicos. Laboratorio de Microbiología (AV).

Recibido: 7 de mayo de 2015

Aceptado: 6 de octubre de 2015

Correspondencia a:

Patricia García Cañete: pgarcia@med.puc.cl

Somos su Laboratorio

No su Competencia

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



LABICO se especializa sólo en resolver sus derivaciones

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


LABICO
BIOQUÍMICA PARA BIOQUÍMICOS



Resumen

Introducción: *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma* spp. son microorganismos causantes de patología genito-urinaria y durante el embarazo. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos han demostrado numerosas ventajas, pero no han sido ampliamente estudiados para la detección de estos microorganismos. **Objetivo:** Implementar una reacción de polimerasa en cadena convencional (RPC) para su detección y comparar sus resultados con los métodos actuales de nuestro laboratorio. **Material y Métodos:** Se procesaron 91 muestras mediante RPC, cultivo (*M. hominis* y *Ureaplasma* spp.) y observación microscópica al fresco (*T. vaginalis*). Los resultados fueron comparados y analizados estadísticamente mediante el test de concordancia kappa. **Resultados:** 85, 80 y 87 muestras tuvieron resultados concordantes para la detección de *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. y *T. vaginalis*, respectivamente. Para *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. el nivel de concordancia fue considerable mientras que para *T. vaginalis* fue moderado; sin embargo, para esta última, la RPC detectó más casos que la microscopia al fresco. **Conclusión:** Se recomienda la implementación de la RPC para la detección de *T. vaginalis*. Para *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. el kit de cultivo continúa siendo un buen método.

Conflictos de interés: Patricia García ha recibido apoyo para viajes a congresos y charlas de Merck Sharpe & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, bioMerieux, Copan, Beckton Dickinson. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: Fondo SENTRY Laboratorio de Microbiología, Departamento de Laboratorios Clínicos, Red de Salud UC-Christus.

Introducción

Trichomonas vaginalis, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* son microorganismos causantes de infecciones de transmisión sexual (ITS), patologías genito-urinarias y del embarazo, en mujeres (1,2).

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado cuyo único hospedero conocido es el ser humano, ocupando el

tracto genito-urinario como nicho (3). Corresponde a una de las causas más frecuentes de ITS en el mundo y su presentación más habitual es la vaginitis, que puede variar desde una infección asintomática a un proceso inflamatorio pélvico grave (1,3). Además, se ha asociado a pérdida de la fertilidad, patologías del embarazo y aumento del riesgo de infección por VIH (4).

Mycoplasma hominis, *U. parvum* y *U. urealyticum* son bacterias pertenecientes a la familia *Mycoplasmataceae*, filogenéticamente derivadas de bacterias grampositivas, que característicamente carecen de pared celular (5,6).

Estos microorganismos se han asociado principalmente a patologías del embarazo, incluyendo corio-amnionitis, rotura prematura de membranas y abortos espontáneos, entre otras (7). Por su parte, *M. hominis* se ha relacionado con vaginosis bacteriana y proceso inflamatorio pélvico, mientras que *Ureaplasma* spp. se ha descrito como causante de uretritis en mujeres (5,13).

Ureaplasma parvum y *U. urealyticum* son dos especies de importancia humana que en un comienzo eran consideradas como biovars de la especie *U. urealyticum* (5,8). El biovar 1 fue separado constituyendo la especie *U. parvum*, mientras que el biovar 2, antes denominado T960, mantuvo la nominación *U. urealyticum*. Ambas especies son indistinguibles fenotípicamente, pudiendo ser diferenciadas mediante reacción de polimerasa en cadena (RPC) para el segmento 16S de ARN ribosomal (8).

Por otra parte, se ha demostrado asociación entre *vaginalis* y *M. hominis*, reportándose hasta 71% de co-infección. Se propone como explicación una relación simbiótica entre ambos microorganismos, dada la capacidad de *M. hominis* de infectar a *T. vaginalis* (9,13).

Actualmente, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) reconoce como métodos de detección para *T. vaginalis* la microscopia al fresco, el test rápido de antígeno, hibridación de ADN, cultivo y test APTIMA de amplificación de ácidos nucleicos (Gen-Probe®, Inc., San Diego, CA) (10). Entre ellos, el cultivo se considera el patrón de oro, siendo su

sensibilidad de 85-95% y su especificidad de 95-100% (4,5). En el Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, el método utilizado es la microscopia al fresco, para el que se reporta una sensibilidad de 50-60% y una especificidad de 90% en poblaciones de alta prevalencia y con personal especializado en microscopia (3,4).

En el caso de *M. hominis* y el género *Ureaplasma*, los métodos posibles de detección descritos son el cultivo anaerobio o aerobio y kits comerciales de cultivo (10,13). En nuestro laboratorio, se utiliza el kit comercial de cultivo Mycofast® EvolutioN (Ref. 00060, EliTechGroupSolutions®, Puteaux, Francia), cuyo fabricante declara una sensibilidad de 98,2% y una especificidad de 100% para muestras uretrales y vaginales (11). Si bien IDSA no menciona como método de detección las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, Petrikos y cols., proponen el uso de la RPC convencional con una sensibilidad aproximada para *M. hominis* y *U. urealyticum* de 96 y 94% y una especificidad de 87 y 92%, respectivamente (12). Debe considerarse para la evidencia antes expuesta que en el período de publicación del artículo, *urealyticum* incluía sin distinción los dos biovars que ahora constituyen especies.

Dado que en la actualidad los métodos de amplificación de ácidos nucleicos presentan notables ventajas por sobre los métodos de cultivo, los objetivos de este trabajo fueron implementar la RPC para la detección de *T. vaginalis*, *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. y evaluar la concordancia entre esta metodología y las pruebas disponibles en nuestro laboratorio.

Material y Métodos

Se procesaron 91 muestras consecutivas de mujeres para quienes se había solicitado el estudio de *T. vaginalis*, *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. en secreción vaginal o cervical. Las muestras fueron recibidas y procesadas en el Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC-CHRISTUS en los períodos febrero-marzo y junio-octubre del año 2013.

Métodos microbiológicos convencionales

Consistieron en cultivo aeróbico para *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. mediante el kit Mycofast® EvolutioN (EliTech-

GroupSolutions®, Puteaux, Francia) y por microscopia de la muestra al fresco para *T. vaginalis*.

Reacción de polimerasa en cadena

La extracción de ADN de las muestras se realizó mediante el kit QIAmp® DNA Mini (Qiagen®, Limburgo, Holanda) y se almacenaron, hasta su procesamiento, a -20°C.

Se implementó una RPC convencional para la detección de *T. vaginalis*, *M. hominis* y *Ureaplasma* spp., utilizando los partidores propuestos por Díaz y cols. (13) Para *T. vaginalis* se utilizó el par TvA5/TvA6 (amplifica un segmento de 102 pb que codifica para la proteína G3), con temperatura de annealing (Ta) de 48°C. Para *M. hominis* se utilizó el par RNAH1/RNAH2 (amplifica un segmento de 334 pb del 16S ARNr) con Ta de 50°C. Y para *Ureaplasma* spp. se utilizó el par Uu1/Uu2 (amplifica un segmento de 541 pb del gen de la ureasa) con Ta de 50°C.

La RPC fue realizada usando una mezcla de reacción constituida por 1x de tampón Green GoTaqFlexi (Promega®, Madison, WI), 1 mM de MgCl₂ (Promega®, Madison, WI), 0,13 mM de cada deoxinucleótido (ThermoScientific®, Waltham, MA), 0,6 µM de cada partidador correspondiente, 0,04 U/µl de Taq polimerasa (Promega®, Madison, WI) y 5 µl de ADN extraído de cada muestra. El volumen final de la reacción fue de 25 µl por cada alícuota. El programa utilizado en el termociclador Veriti 96 Well Thermal Cycler (Applied Biosystems®, Foster City, CA) fue de 94°C por 5 min, seguido de 35 ciclos (94°C por 40 s, Ta por 40 s y 72°C por 1 min), seguidos por una extensión final de 8 min a 72°C. La detección de los productos de RPC se realizó en geles de agarosa al 1,5% utilizando un estándar de ADN (100 pb, Invitrogen®, Waltham, MA).

Como control positivo se utilizó el ADN cuantificado del patógeno correspondiente (*M. hominis* y *T. vaginalis*: Vircell Microbiologists®, Granada, España y *U.*

urealyticum: Minerva Biolabs®, Berlín, Alemania) y como control negativo se utilizó tampón de elución (AE) del kit de extracción QIAmpDNA Mini. Para controlar la eficiencia de la extracción, así como la ausencia de inhibidores en la reacción, se utilizó como control interno el gen de la β-globina humana (IDT®, Coralville, IA).

Se realizaron los estudios de sensibilidad analítica para cada RPC y el estudio de concordancia mediante el test kappa de Cohen (κ), con un intervalo de confianza (IC) al 95% (14). Los resultados del análisis fueron evaluados según el criterio expuesto en Landis y cols., considerando un valor de κ entre 0 y 1, donde 1 indica máxima concordancia (14). La escala cualitativa es la siguiente: pobre (< 0,00), leve (> 0,00-0,20), aceptable (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), considerable (0,61-0,80) y casi perfecta (0,81-1,00).

Resultados

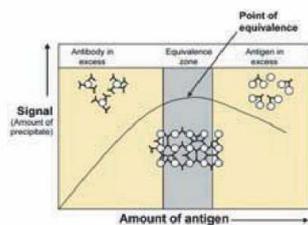
Las concentraciones mínimas detectadas (sensibilidad analítica) fueron 1,19 x 10⁵ ng/µL para *M. hominis*, 1 x 10⁴ ng/µL

SPAplus - El Especialista en Proteínas



Resultados Rápidos

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



Exceso de Antígeno Automático Re - diluciones Automáticas



Refrigeración On board



Calibración Directa



Conexión a LIS



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

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

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

ONYVA

para *Ureaplasma* spp. y 0,488 ng/ μ L para *T. vaginalis*.



Tabla 1. Comparación entre métodos para la detección de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. y *Trichomonas vaginalis*

<i>Mycoplasma hominis</i>		Cultivo Mycofast® Evolution		
		Positivo	Negativo	Total
Reacción de polimerasa en cadena	Positivo	6	2	8
	Negativo	4	79	83
	Total	10	81	91
<i>Ureaplasma</i> spp		Cultivo Mycofast® Evolution		
		Positivo	Negativo	Total
Reacción de polimerasa en cadena	Positivo	29	7	36
	Negativo	4	51	55
	Total	33	58	91
<i>Trichomonas vaginalis</i>		Microscopía al fresco		
		Positivo	Negativo	Total
Reacción de polimerasa en cadena	Positivo	2	4	6
	Negativo	0	85	85
	Total	2	89	91

Para la detección de *M. hominis*, se encontró que en 85 de las 91 muestras procesadas se obtuvieron resultados concordantes entre los métodos (Tabla 1), siendo dos muestras positivas para cultivo, negativas por RPC. Se calculó un valor kappa de 0,631 (IC: 0,359-0,902), correspondiente a concordancia considerable.

Para *Ureaplasma* spp., en 80 de las 91 muestras se encontraron resultados concordantes (Tabla 1), resultando tres muestras positivas por cultivo, negativas por RPC, con un valor kappa calculado de 0,744 (IC: 0,602-0,885), que corresponde a un acuerdo considerable.

En el caso de *T. vaginalis*, la RPC determinó seis muestras como positivas versus sólo dos por la microscopía al fresco (Tabla 1), existiendo concordancia en estas últimas. En su totalidad, 87 de las 91 muestras mostraron resultados concordantes. Todas las discordancias correspondieron a muestras categorizadas como negativas por microscopía al fresco con resultado positivo mediante RPC. El valor kappa calculado fue 0,483 (IC: 0,059- 0,907), que corresponde a concordancia moderada.

Discusión

Considerando las ventajas que han mostrado los métodos de amplificación de ácidos nucleicos, el presente nos estadísticos, este nivel de concordancia podría ser explicado por la mayor cantidad de muestras negativas que son concordantes; sin embargo, cabe destacar que la RPC detectó una mayor cantidad de muestras positivas. Dada las dificultades técnicas de la microscopía al fresco, incluyendo la necesidad de un operador especializado y de un rápido e inmediato procesamiento para mantener viable al microorganismo y considerando la baja sensibilidad reportada en la literatura científica (3), consideramos recomendable la implementación de RPC en la detección de *T. vaginalis*.

Para la detección de *M. hominis* y *Ureaplasma* spp., si bien se encontró que la concordancia entre las técnicas era considerable, destaca que el kit de cultivo detectó más casos que la RPC. Esto indicaría que si, efectivamente, los resultados positivos en el kit de

cultivo definieran la infección, los resultados negativos de la RPC constituirían falsos negativos. Lo anterior no se puede asegurar, ya que el kit de cultivo no ha sido reconocido como patrón de oro. Por otro lado, la existencia de variables no investigadas, como degradación de ADN, pueden haber afectado los resultados de la RPC. Considerando además el menor costo y la experiencia del personal del laboratorio, el kit de cultivo continuaría siendo el método más recomendable para la detección de ambos microorganismos.

En cuanto a *T. vaginalis*, la concordancia entre la RPC y la microscopía al fresco fue moderada. En términos estadísticos, este nivel de concordancia podría ser explicado por la mayor cantidad de muestras negativas que son concordantes; sin embargo, cabe destacar que la RPC detectó una mayor cantidad de muestras positivas. Dada las dificultades técnicas de la microscopía al fresco, incluyendo la necesidad de un operador especializado y de un rápido e inmediato procesamiento para mantener viable al microorganismo y considerando la baja sensibilidad reportada en la literatura científica (3), consideramos recomendable la implementación de RPC en la detección de *T. vaginalis*.

Es necesario continuar la evaluación considerando test de amplificación de ácidos nucleicos con metodologías de mayor sensibilidad analítica como RPC en tiempo real, entre otras.

Agradecimientos. Los autores agradecen a la alumna de Licenciatura en Biología, Srta. Camila Tizado por su colaboración en la etapa inicial de la implementación de los métodos moleculares.



Bibliografía

- McCormack W M, Rein M F. Chapter 102: Urethritis. Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005, p. 1347-57.
- Kenny G E. Chapter 182: Genital Mycoplasmas: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005, p. 2280-1357.
- Harp D F, Chowdhury I. Trichomoniasis: evaluation to execution. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 157: 3-9.
- Eckert L O. Acute vulvovaginitis. N Engl J Med 2006; 355: 1244-52.
- Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. Clin Infect Dis 1996; 23: 671-82.
- Ryan K J, Ray C G. *Mycoplasma*. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. 6th Ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
- Larsen B, Hwang J. *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. Infect Dis Obstet Gynecol 2010; 2010: pii521921.
- Martínez M A, Ovalle A, Santa-Cruz A, Barrera B, Vidal R, Aguirre R. Occurrence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma parvum* (*Ureaplasma urealyticum* biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (*Ureaplasma urealyticum* biovar 2) from patients with adverse pregnancy outcomes and normal pregnant women. Scand J Infect Dis 2001; 33: 604-10.
- Dessi D, Rapelli P, Díaz N, Cappuccinelli P, Fiori P L. *Mycoplasma hominis* and *Trichomonas vaginalis*: a unique case of symbiotic relationship between two obligate human parasites. Front Biosci 2006; 11: 2028-34.
- Baron E J, Miller J M, Weinstein M P, Richter S S, Gilligan P H, Thomson R B Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013; 57: e22-e121.
- Grattard F, Soleihac B, De Barbeyrac B, Bebear C, Seffert P, Pozzeto B. Epidemiologic and molecular investigations of genital mycoplasmas from women and neonates at delivery. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 853-8.
- Petrikos G L, Hadjisoteriou M, Daikos G L. PCR versus culture in the detection of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. Int J Gynaecol Obstet 2007; 97: 202-3.
- Díaz N, Dessole S, Fiori P, Rapelli P. Rapid detection of coinfections by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* by a new multiplex polymerase chain reaction. Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 67: 30-6.
- Landis J R, Koch G G. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159-74.



Tecnolab y Qiagen | Congreso HLA | IFI | SOGIBA 2017

Este año fuimos parte del **1º Congreso Argentino de Trasplante de Médula Ósea** y 2do Congreso LABMT de la Especialidad y 1º Simposio Latinoamericano De HLA y Trasplante De CPH, que tuvo lugar en el Hotel Sheraton Libertador, los pasados 18 y 19 de mayo de 2017.

Del 29 de mayo al 1 de junio, **IFI Independent Forensics** realizó en **cuatro laboratorios argentinos**, seminarios de capacitación en nuevas técnicas para el rescate de ADN forense a partir de evidencias biológicas y recuperación de perfiles genéticos completos, en el cual también participamos.

Y estuvimos en el **XXXV Congreso de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires SOGIBA 2017**, que tuvo lugar en el Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center, del 31 de mayo al 2 de junio de 2017.

Agradecemos a todos aquellos que compartieron este evento junto a nosotros.



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


Biocientífica
 Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

Líderes en el mercado de inmunología clínica y biología molecular

Soluciones específicas para problemas diagnósticos

Líneas:

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

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

Reactivos e instrumentos:

Inmunología
 Inmunodeficiencias
 Autoinmunidad
 Neuroautoinmunidad
 Enfermedades infecciosas
 Parasitología
 Virología
 Hematología

Biología molecular
 Genética
 Genómica
 Gastroenterología
 Metabolismo del calcio
 Medicina forense
 Microarrays



V JORNADAS BIOQUÍMICAS DE CUYO

Mendoza 26, 27 y 28 de Abril 2018

Con un exquisito cóctel, en Sheraton Mendoza se lanzaron oficialmente las V Jornadas Bioquímicas de Cuyo 2018. Representantes de cada uno de los organismos organizadores, doctores, periodistas e integrantes del Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes de la provincia estuvieron presentes en el encuentro.

Después de varios años, Mendoza será sede de las "V jornadas Bioquímicas de Cuyo".

Esta provincia, que se encuentra a los pies de la Cordillera de Los Andes, se ha convertido en uno de los sitios más elegidos del país para desarrollar eventos de esta naturaleza. No sólo por su plaza hotelera y reconocido turismo que ofrece, sino también por su conectividad aérea nacional e internacional (Santiago, Lima, San Pablo, Panamá) e infraestructura preparada para ser anfitriona de grandes congresos de talla mundial.

"Las V Jornadas Bioquímicas de Cuyo" se desarrollarán, desde el 26 al 28 de abril de 2018, en el Sheraton Hotel Mendoza, ubicado en el corazón del microcentro de la ciudad. Así, quienes participen de estas jornadas, contarán con una nutrida plaza hotelera y gastronómica a metros del hotel anfitrión.

En esta nueva edición, la "Bioquímica en el eje materno infantil" será la base del programa. Por supuesto, iniciando por la concepción, para continuar con las posibles problemáticas del embarazo y terminar con enfermedades infecciosas en el recién nacido. Cada uno de los temas, tratados por profesionales de primer nivel que desarrollarán charlas de gran contenido e interacción con los participantes.

La exposición comercial estará distribuida estratégicamente para que los inscriptos deban recorrerla para entrar a las conferencias.

También, el cóctel de bienvenida se realizará en este sector para aumentar la interacción entre las empresas y los inscriptos.

Además, se ofrecerá un servicio diferencial de organización de actividades privadas para potenciales clientes. Como por ejemplo: desayunos de trabajo, almuerzos corporativos, tardes de negocios o degustaciones de vino privadas.

Se estima una importante participación, no solo de la Zona de Cuyo, sino de todo Argentina. También se realizarán promociones especiales para tener inscriptos internacionales, principalmente de Chile y Perú.



MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

MANLAB y MAYO MEDICAL LABORATORIES en la Embajada de EEUU

A comienzos de Junio, **MANLAB** junto a **MAYO MEDICAL LABORATORIES**, presentaron al Dr. Daniel Drubach en el Palacio Bosch de la Embajada de EEUU en Buenos Aires.

"Teoría de la Mente y la Cognición Social" y "Actualización sobre Demencias Neurodegenerativas" fueron las conferencias que brindó el Dr. Drubach. Quien presentó clasificación y diferentes estrategias de diagnóstico en demencias y enfermedad de Alzheimer, destacando la importancia de la anamnesis del paciente en el inicio del diagnóstico, así como también el uso de biomarcadores serológicos y genéticos en las diferentes entidades clínicas.

Prestigiosos neurólogos y genetistas de Argentina concurren al evento, quienes enriquecieron el espacio con una charla-debate al finalizar las presentaciones.

Agradecemos a todos los profesionales que participaron y nos acompañan en el camino hacia las nuevas tendencias.



DIAGNOS MED S.R.L.



DIA Source

www.diasource-diagnostics.com

17 (OH) PROGESTERONA NUEVA!

Adaptable para sistemas abiertos Elisa

Controles incluidos

Opcional: Extracción de muestra para neonatos

CALPROTECTINA ELISA

Opcional: Set de recolectores de muestra

CROMOGRANINA ELISA Y RIA

RSR

Diagnostics for Autoimmunity

www.rsrltd.com

3 Screen Islet Cell (ELISA)

IA2 (ELISA Y RIA)

VGKC Ab (RIA)

VGCC Ab (RIA)

Para ampliar información comunicarse al
(011) 45522929

info@diagnosmed.com | promocion2@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com



PROGRAMA CUBRA XIV

Miércoles 11 de Noviembre

8:00 a 13:00hs. - ACREDITACIÓN

13:00 a 15:00 hs. Salas A,B,C,D

A. QUIMICA CLÍNICA

La obesidad abdominal y el riesgo cardiovascular

- El laboratorio bioquímico clínico en la obesidad central. Dr Raúl Ignacio Coniglio
- Metabolismo anormal de las lipoproteínas con Apo B en la obesidad central. Dra. Laura Schreier
- Alteraciones en las HDL y biomarcadores de riesgo cardiovascular. Dr. Fernando Brites

B. INMUNOHEMATOLOGIA Y BANCO DE SANGRE.

El rol del bioquímico en el banco de sangre

- Riesgo Transfusional por Infección Oculta HBV. Dr. Jorge Rey
- Selección de Donantes de Sangre por Biología Molecular. Dra. Lorena Gallego

C. MICROBIOLOGÍA

Enfermedades desatendidas

- Enfermedad de Chagas: Aspectos epidemiológicos. Urbanización y globalización por transmisión interhumana. Dr. Manuel Arca.
- Dr. Edgardo Moretti
- Hidatidosis: enfermedad endémica de alto impacto en la Patagonia argentina. Dra. Nora Pierangeli
- Toxocarosis: Parasitosis subdiagnóstica. Dra. Vanina Marini
- Leishmaniosis: Abordaje del diagnóstico en área no endémica. Dr. Diego Cargnelutti

D. GENETICA Y GENOMICA

La Revolución diagnóstico-terapéutica del cáncer en el laboratorio clínico de precisión

- PCR-digital, o el límite de detección insuperable. Dr. Alberto Lazarowski
- Biomarcadores tumorales mediante espectrometría de masa de imágenes (IMS). Excelente tecnología de última generación. Dra. Alicia Pomilio
- Uso de electroforesis capilar de alta resolución para la detección de marcadores tumorales. Determinación de marcadores de valor pronóstico y diagnóstico. Dr. Arturo A. Vitale.

15:00 a 15:30 hs: INTERVALO

15:30 a 17:30 hs

A. QUÍMICA CLÍNICA

Aportación del laboratorio al diagnóstico del SCA y IC

- Utilidad de la troponina ultrasensible en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Dr. Raúl de Miguel
- Nuevos biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico del síndrome coronario agudo . Dr. Luis García de Guadiana.
- Péptidos natriuréticos y nuevos biomarcadores en IC. Dr. Raúl de Miguel
- Actualización en las recomendaciones para el manejo de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. Dr. Luis García de Guadiana.

B. HEMATOLOGÍA

Alteraciones morfológicas de las células sanguíneas: orientación diagnóstica basada en estudios del laboratorio hematológico

- Patología eritrocitaria. Casos clínicos Dr Fernando Ventimiglia

C. CALIDAD

NBU- Una herramienta actualizada, útil y versátil.

- Presentación de la Comisión Técnica de NBU - CUBRA. Dr. Ricardo Miguez
- Dr. José Oyhamburu.
- Dr. Jorge R. Alegre

D. TERAPIA CELULAR

Selección y elaboración de productos para terapia celular.

- Dr. Felipe Prosper

17:00 a 17:30 hs: INTERVALO

18:00 a 19:00 hs

A. QUÍMICA CLÍNICA

Conferencia:

El laboratorio al manejo de la patología cardíaca aguda

- Dr. Luis García de Guadiana (España)

B. HEMATOLOGÍA

Conferencia:

Anemias hemolíticas autoinmunes

- Dr. Jorge Rey.

C. MICROBIOLOGÍA

Conferencia:

La Multi Resistencia a los Antibióticos

- Dra. Angela Famiglietti.

D. GENETICA Y GENÓMICA

Conferencia:

Rol de los transportadores ABC de las epilepsias refractarias: Importancia del monitoreo de drogas anti- convulsivantes en el laboratorio clínico. Dr. Alberto Lazarowski.

19:15 hs. ACTO INAUGURAL

Conferencia Inaugural:

Aplicación clínica de la terapia celular en enfermedades humanas: del laboratorio al paciente. Dr. Felipe Prosper (España)

Jueves 2 de Noviembre

8:30 a 11:00. Salas A,B,C,D

A. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE ENDOCRINOLOGÍA.

- Dr. Hugo Scaglia. Dr. Eduardo Chaler.

B. ENFERMEDAD CELÍACA Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

Diagnóstico inmunológico.

- Dra. María Ester Lasta y
- Dra. Liliana Roquel

C. MICROBIOLOGÍA DEL PACIENTE

AGUDO: nuevas tecnologías.

- Dra. Graciela Grecco y
- Dra Mariángeles Visús.

D. ETAPA PRE-ANALÍTICA: conceptos claros para una mejora continua.

Docentes: Silvia Benozzi, Gisela Unger, Graciela Pennacchiotti

11:00 a 11:30 hs: INTERVALO

11:30 a 12:30 hs

A. ENDOCRINOLOGÍA

Conferencia: Hormona de crecimiento.

- Dr. Eduardo Chaler

B. INMUNOLOGÍA

Conferencia:

Las infecciones y el estrés a la luz de las interacciones inmuno-endocrinas

- Dr. Oscar Bottasso.

C. MEDIO AMBIENTE

Conferencia:

Agrotóxicos salud y nutrición

- Dra. María Ester Lasta.

D. BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

Conferencia:

Bioquímica en la producción industrial: desde la fermentación a la biotecnología. Dr. Carlos Alberto Chiesa

12:30 a 13:30 hs.
COMUNICACIONES LIBRES

15:00 a 15:30 - INTERVALO

15:30 a 16:30 - Salas A,B,C,D

A. ENDOCRINOLOGÍA

Rol del bioquímico en los estudios y tratamientos de reproducción humana

- Andrología y reproducción.

Dr. Conrado Avenaño

- Endocrinología de reproducción.

Dr. Hugo Scaglia

• Embriología Clínica. El bioquímico dentro del laboratorio de reproducción asistida. Dr. Conrado Avenaño

• Asesoramiento genético en reproducción asistida. Dr. Roberto Coco

B. INMUNOLOGÍA

Mesa Redonda:

El laboratorio en el estudio de LES

• Cuando dejamos de pensar en síndrome indiferenciado del tejido conectivo y empezamos a pensar en lupus.

- Dra. Valeria Scaglione

• Utilidad clínica de los autoanticuerpos en el LES. Dr. Orlando Carballo

• Biomarcadores en LES neuropsiquiátrico. Dra. Graciela Ramos.

C. BIOQUÍMICA CLÍNICA

Mesa Redonda

Enfermedades neurodegenerativas y alteraciones del metabolismo del Fe en SNC

• De hierro somos: propiedades e importancia en el sostén de la vida.

Dr. Arturo Vitale

• Hierro complejado: Necesidad para una vida saludable. Dra. Alicia Pomilio

• El rol del laboratorio en las deficiencias de hierro. Dr. Ramón Deulofeu Piquet

• Alteraciones en el Metabolismo del Fe en trastornos neurodegenerativos.

D. ERRORES CONGENITOS

- Tripsina Inmunoreactiva (IRT):

Aspectos fisiopatológicos y diagnósticos a considerar en su interpretación

Dr. Gustavo Borrajo

Diagnóstico confirmatorio de Fibrosis

16:30 Sala A. Tema: Reproducción

16:30 Sala B. Tema: Inmunología

16:30 Sala C. Tema: Nutrición

16:30 Sala D. Tema: Errores congénitos

17:30 Salas A,B,C,D

A. Conferencia: Tecnología Reproductiva en el siglo XXI

Dr. Roberto Coco.

B. Conferencia: Importancia de la inmunofluorescencia en la investigación de autoanticuerpos. Dr. Orlando Carballo

C. Conferencia: El laboratorio en la evaluación del estado nutricional de pacientes

Dr Ramón Deulofeu Piquet (España)

D. Conferencia: Biología molecular en la Pesquisa y el Diagnóstico de Fibrosis Quística. Dra. Ana Oller

17:30 a 18:00 hs: INTERVALO

18:00 a 20:00 hs

A. QUÍMICA CLÍNICA

Mesa Redonda

El rol del bioquímico en la atención primaria

• Atención Primaria en Salud: Rol del laboratorio en un sistema de salud basado en esta estrategia.

Dr. Ezequiel Jouglard

• El rol del Bioquímico en la detección precoz de la diabetes. Dra. Silvia Benozzi

• El impacto de la no detección temprana de la Enfermedad renal crónica. Dra. Graciela Pennacchiotti

• Prevención cuaternaria. Dr. Ezequiel Jouglard

B. INMUNOLOGÍA

Taller

Autoinmunidad: Casos clínicos

• Presentación de casos clínicos

Dra. Graciela Ramos

DISCOS PARA ANTIBIOGRAMAS

LOS TRADICIONALES DISCOS DE BRITANIA EN VIALES, AHORA TAMBIÉN EN CARTUCHOS

LANZAMIENTO 2017



- Presentación de casos clínicos
Valeria Scaglione
- Presentación de casos clínicos
Dr. Orlando Gabriel Carballo

C. NUTRICIÓN

Vitaminas: pasado, presente y futuro
Dr Ramón Deulofeu Piquet (España)

D. ERRORES CONGÉNITOS

Retos y desafíos en la pesquisa neonatal

- Muestras residuales .Dr. Gustavo Borrajo
- Secuenciamiento completo del genoma/exoma como herramienta para la Pesquisa Neonatal.Dra Ana Oller
- Aspectos éticos a considerar en Pesquisa Neonatal y Errores Congénitos del Metabolismo. Dr. Oscar Bottasso.

Viernes 3 de Noviembre

8:30 a 11:00. Salas A,B,C,D

A. CURSO: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE ENDOCRINOLOGÍA.

Dr. Hugo Scaglia. Dr. Eduardo Chaler.

B. CURSO:ENFERMEDAD CELÍACA Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

Diagnóstico inmunológico.

Dra. María Ester Lasta y
Dra. Liliana Roquel

C. CURSO: MICROBIOLOGÍA DEL PACIENTE AGUDO: nuevas tecnologías.

Dra. Graciela Grecco y Dra Mariángeles Visús

D. CURSO: ETAPA PRE-ANALÍTICA:

conceptos claros para una mejora continua.

Docentes: Silvia Benozzi, Gisela Unger, Graciela Pennacchiotti.

11:00 a 11:30 hs: INTERVALO

11:30 a 12:30 hs.

A. HEMOSTASIA

Conferencia: Hemostasia en las hepatopatías. Dr. Ricardo Forastiero.

B. QUÍMICA CLÍNICA

Conferencia: Desafíos en el laboratorio pediátrico. Dra. Vijay Grey (Canadá)

C. Medio Ambiente

Conferencia: Estudio de efluentes: la contaminación de la ría de Bahía Blanca. Dr. Guillermo Pandolfi.

D. TOXICOLOGÍA LEGAL Y FORENSE

Conferencia:Bioquímica forense actual: alcance, limitaciones y desafíos.

Dra. Ana María Perkins.

12:30 a 13:30 -

COMUNICACIONES LIBRES

13:30 a 15:00 hs - INTERVALO

15:00 a 17:00 hs.

A. HEMOSTASIA

Taller: Temas de hemostasia

- Como obtener un RIN.
 - Influencia de anticoagulantes orales directos en las pruebas básicas de coagulación.
 - Aspectos críticos en el diagnostico del inhibidor lúdicico
- Dra. Lucia Kordich
Dr. Ricardo Forastiero.

B. QUÍMICA CLÍNICA

El laboratorio en diferentes etapas etarias

- Intervalo de referencia en una población pediátrica.

Dra Vijay Grey (Canada)
Proyecto CALIPER

- El laboratorio hematológico en el adulto mayor Dr. Fernando Ventimiglia.

C. MEDIO AMBIENTE

Mesa Redonda:

Impacto de la contaminación en los recursos hídricos

- Impactos de los Cambios Climáticos sobre el desarrollo y las vulnerabilidades regionales en el N de la Patagonia.
- Dra. Inés Camilloni

- Dinámica del recurso agua y sus impactos en la actividad productiva del Alto Valle de Neuquén.

Prof. Dr. Andrés Venturino

- Recursos Pesqueros Continentales en la Patagonia en un contexto ambiental y social cambiante. Dr. Víctor Cussac.

D. MICROBIOLOGÍA

Mesa Redonda: Diagnostico microbiológico en el laboratorio clínico general

- El Bioquímico frente al diagnóstico de parasitosis intestinales.

Dr. Sixto Raúl Costamagna

- Micosis superficiales/subcutáneas.

(Dra. Gabriela Rubinstein

- Desafíos de la bacteriología en los laboratorios de la comunidad.

Dra. Mónica Machain

17:00 a 19:00 hs.

A. MICROBIOLOGÍA

Mesa Redonda

Marcadores biológicos en el contexto de la nueva definición

- Nueva definición de sepsis. ¿Que ha cambiado? Aportación del laboratorio al manejo del paciente con sepsis

Dr. Luis García de Guadiana

- Diagnostico microbiológico de la sepsis. Del cultivo convencional a la proteómica y genómica

Dra. Ángela Famiglietti

- Biomarcadores de infección

emergentes. ¿Tienen cabida en la práctica asistencial?. Dr. Luis García de Guadiana.

B. ÉTICA

Taller: Ética en investigación y en el laboratorio clínico

Ética en la investigación

Dr. Oscar Bottasso

Creación del Comité de Ética de CUBRA

Dra. Nilda Fink y Dra. Regina Wikinski

El consentimiento informado

Dra. Silvia Benozzi

C. CALIDAD

Taller: Calidad segura en el Laboratorio Integrantes de Comisión de Calidad de CUBRA -C3

Dr. Carlos Peruzzetto

Dra. Cecilia Ghisolfi. Dra. Patricia

Rabus

Dra. Alicia Rinaldi.

D. QUÍMICA CLÍNICA

Mesa Redonda Desafíos de la bioquímica en la era hiper tecnológica

- La técnica y las formas de una disciplina. Aportes de la filosofía para repensar la Bioquímica.

Lic. Ianina Moretti-Basso

- Bioquímica clínica y tecnología: ¿un futuro de oportunidades o amenazas?

Dra. Graciela Panzetta

- Experiencia en la gestión de calidad de análisis deslocalizados en un hospital de alta complejidad
- Dr. Raúl de Miguel.

19:00 a 19:30 hs - INTERVALO

19:30 a 20:30 - CONFERENCIA

CONFERENCIA DE CLAUSURA:

Pesquisa neonatal: pasado presente y futuro. Dr. Gustavo Borrajo

Coordina: Dra. Nilda Fink.

21:30 hs - CENA SHOW

Sábado 4 de Noviembre

08:00 a 11: 00 hs

A. CURSO: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE ENDOCRINOLOGÍA.

Dr. Hugo Scaglia. Dr. Eduardo

Chaler.Coordina: Dra. Norma Bálsamo.

B. CURSO: ENFERMEDAD CELÍACA Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

Diagnostico Inmunologico.

Dra. María Ester Lasta y

Dra. Liliana Roquel

Coordina: Dra. María Ester Lasta.

C. CURSO: MICROBIOLOGÍA DEL

PACIENTE AGUDO: nuevas tecnologías.

Dra. Graciela Grecco y

Dra Mariángeles Visús

Coordina: Dra. Graciela Grecco

D. CURSO: ETAPA PRE-ANALÍTICA:

conceptos claros para una mejora continua.

Docentes: Silvia Benozzi, Gisela Unger, Graciela Pennacchiotti

Coordina: Graciela Pennacchiotti.

11:00 a 11:30 hs - INTERVALO

11:30 a 13:00 hs.

A. MICROBIOLOGÍA. Taller

Sumando esfuerzos para llegar al diagnóstico microbiológico.

B. EDUCACIÓN

Taller :Las especialidades bioquímicas

D. GESTIÓN DE CALIDAD

Mesa Redonda: El valor agregado de la práctica de la Calidad



agenda

Formación de Posgrado



Oferta Académica con modalidad a distancia

Curso de Hematología gratuito FUPAU-ORION

Módulo 1: Educar para un desarrollo humano sustentable.

Desafíos actuales en la enseñanza de las

ciencias y la formación profesional.

Módulo 2: Elaboración de proyectos educativos con responsabilidad social.

Organiza: UNR (Universidad Nacional Rosario)

Tel-Fax: 54-11-4394-4337

E-mail: presidencia@fupau.org.ar;

[cursos@fbyoyf.unr.edu.ar](mailto: cursos@fbyoyf.unr.edu.ar)

Curso de Actualización en

Psicofarmacología

Fecha de inicio: consultar (cada módulo prevé una dedicación de 120 horas distribuidas en 3 meses)

Organiza: COFyBCF (Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal)



PKL PPC 1100H

Analizador Hematológico,
5- Part Dif con Reticulocitos

ESPECIFICACIONES:

27 Parámetros: WBC,LYM%,MON%,NEU%,EOS%,BAS%,LYM#,MON#,NEU#,EOS#,BAS#,RBC, HGB, HCT,MCV, MCH, MCHC,RDW_CV,RDW_SD,PLT,MPV,PDW,PCT,P_LCR, RETIC%,RETIC_ABS, IRF
2 Histogramas para RBC y PLT
2 scategramas: 1) 5 diferencial 2) Eosinófilos y Neutrófilos
Scategramas 3-D

Principios de operación:

5-Diff WBC: Citometría de Flujo (FCM)+ luz de dispersión de 4 ángulos
WBC : mediciones ópticas y de impedancia volumétrica
RBC/PLT: Método de impedancia volumétrica
HGB: colorimetría libre de cianuro
RET: Citometría de Flujo (FCM)+dispersión de luz laser + Método químico de teñido

Modos de muestra: Auto carga 160 µL, modo manual 160 µL, modo prediluido 40 µL

Diámetro de apertura: WBC 100 µm RBC/PLT 80 µm

Producción: Auto carga hasta 110 m/h - Modo manual hasta 100 m/h

Dispositivo de muestreo: Rack con capacidad de 120 muestras,

Almacenamiento de información: Hasta 200,000 resultados

Alarmas: Mensajes de error

Pantalla: Pantalla de PC con sistema Linux,
Pantalla color TFT de 14 pulgadas1

Medida: 760x684mx676,5 mm



AADEE S.A.

"Una empresa que habla su mismo idioma"

REPRESENTANTE EXCLUSIVO



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

Actualización en Hemostasia y Coagulación

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

Líquidos de punción: Laboratorio Bioquímico-clínico

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

Monitoreo Terapéutico de drogas

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

Líquidos de Punción: Laboratorio Bioquímico Clínico

Inicio: Consultar
 Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
 Tel: 54-11-4381-2907
 E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Diagnóstico de las Hemoglobinopatías. Casos Clínicos

Fecha: Consultar
 Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
 Tel: 54-11-4381-2907
 E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

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

Curso sobre Micología Médica

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

Errores Congénitos del metabolismo: Rol del Laboratorio de urgencias y especializado

Fecha: Consultar
 Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
 Tel: 54-11-4381-2907
 E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Anticoagulación: Estudio y Control de los Tradicionales

Fecha de inicio: Consultar
 Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
 Tel: 54-11-4381-2907
 E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Citometría de Flujo

Fecha: consultar
 Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
 Tel: 54-11-4381-2907
 E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Errores Congénitos del metabolismo: Rol del Laboratorio de urgencias y especializado

Inicio: Consultar
 Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
 Tel: 54-11-4381-2907
 E-mail: cursos@aba-online.org.ar
 Web: www.aba-online.org.ar/actividades/cursos/_a_distacia

Anticoagulación. Estudio y control de los tradicionales y anticoagulantes

Fecha : 4 de Setiembre de 2017
 Organiza: FBA (Fundación Bioquímica

Argentina)*PROECO*
 Web: www.campus.fba.org.ar

Actualización en el Virus de la Hepatitis C

Fecha : 4 de Setiembre de 2017
 Organiza: FBA (Fundación Bioquímica Argentina)*PROECO*
 Web: www.campus.fba.org.ar

Protozoarios Intestinales

Fecha 4 de Septiembre de 2017
 Organiza: FBA (Fundación Bioquímica Argentina)*PROECO*
 Web: www.campus.fba.org.ar

Métodos para el estudio conformacional de Proteínas y sus interacciones

Fecha. 4 al 18 de Setiembre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina
 Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: posgrado@ffyb.uba.ar

1º Congreso Interdisciplinario "Resistencia a los Antimicrobianos"

Fecha: 7 al 9 de Setiembre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina

Organiza: COFYBCF (Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal)

E-mail: bioquimicos@cofybcf.org.ar
educacioncontinua@cofybcf.org.ar

Web: www.cofybcf.org.ar

Aporte Actual del Laboratorio Endocrinológico al Estudio de la Patología Adrenal

Fecha: 7 de Setiembre al 19 de Octubre de 2017

Caba, Argentina

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

E-mail: posgrado@ffyb.uba.ar

Bioquímica Clínica

Fecha: 11 de Setiembre de 2017
 Organiza: FBA (Fundación Bioquímica Argentina)
 PROECO
 Web: www.campus.fba.org.ar

Aplicaciones Clínicas Actuales de las Determinaciones. Enzimáticas Clásicas

Fecha: 8 Y 9 de Setiembre de 2017
 Lugar: Mar del Plata, Bs. As., Argentina
 Organiza : Univ. De Buenos Aires y Fundación Bioq. Argentina



V JORNADAS BIOQUÍMICAS DE CUYO

Mendoza 26, 27 y 28 de Abril 2018

26, 27 y 28 DE ABRIL 2018

Mendoza

Hotel Sheraton

LA ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA DE MENDOZA TIENE EL PLACER DE INVITARLOS A LAS “V JORNADAS BIOQUÍMICAS DE CUYO” QUE SE LLEVARÁN A CABO EN LA PROVINCIA DE MENDOZA LOS DÍAS 26, 27 y 28 DE ABRIL DE 2018.

Tema: *Bioquímica en el eje maternoinfantil*

Metabolismo del Iodo en el embarazo

Anemias por carencia

Endocrinología de la fertilidad

Trombofilia

Diabetes Gestacional

Enfermedades de transmisión vertical

Psiconeuroendocrinología

Medicina Personalizada

Drogas de abuso, embarazo y lactancia

Charla Inaugural:
a confirmar

**Conferencias Magistrales,
Mesas redondas, Talleres,
Trabajos libres, Exposiciones**

After Lab!

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

Para mas info contactanos en: info@jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar
o ingresando a: www.jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar // Descarga la APP

ORGANIZA:



ASOCIACION BIOQUIMICA
DE MENDOZA



Asociación Bioquímica del Este



Asociación Bioquímica del Oeste



Asociación Bioquímica del Sur



Asociación Bioquímica de Gral. Alvear



Colegio Bioquímico de San Juan



Asociación Bioquímica
de San Luis



Asociación Bioquímica
Villa Mercedes

E-mail: cursos@centrobio9.com.ar
 Web: www.centrobio9.com.ar/cursos

Bioquímica Clínica

Fechas: 11 de Setiembre de 2017
 Organiza: FBA (Fundación Bioquímica Argentina)*PROECO*
 Web: www.campus.fba.org.ar

Proyecto de Innovación Didáctica de la Enseñanza de las Ciencias 2ª Edición

Fecha: 20 de Setiembre al 9 de Noviembre de 2017
 Organiza: UBA(Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: posgrado@ffyb.uba.ar

Hemostasia Primaria

Fecha : 1 de Octubre de 2017
 Organiza: FBA (Fundación Bioquímica Argentina)*PROECO*
 Web: www.campus.fba.org.ar



Oferta Académica
 Presencial, Nacional

Aplicaciones Clínicas actuales de las Determinaciones Enzimáticas Clásicas

Fecha: 8 y 9 de Setiembre de 2017
 Lugar: Mar del Plata ,Buenos Aires ,Argentina
 Organiza: UBA Y FBA (PROECO)
 E-mail: cursos@centrobio9.com.ar
 Web: www.centrobio9.com.ar/cursos

Actualización Bioquímica 2017- Virosis

Fecha: 9 de Setiembre de 2017
 Organiza: BioRed-ABC-Febico
 Lugar: ABC(Asociación de Bioquímicos de Córdoba)
 Inscripciones: secretaria@biored-cba.com.ar
secretaria@bioquimicoscba.org.ar
febico.secretaria@gmail.com

REDBIO 2017 XI Simposio Nacional de Biotecnología

Fecha: 11 al 13 de Setiembre de 2017
 Lugar: Bahía Blanca, Argentina
 E-mail: redbioargentina@gmail.com
 Web: www.redbioargentina.org.ar/simposio-2017-en-bahia-blanca

XX Congreso Argentino de Toxicología 2017

Fecha: 20 al 22 de Setiembre de 2017
 Lugar: Santa Fe de la Vera Cruz,Argentina
 Web: www.toxicologia.org.ar/evento/xx-congreso-argentino-toxicologia/

Desarrollo de Fitocosméticos Sustentables

Fecha: 25 al 29 de Setiembre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina
 Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Fitocosmética Sustentable. Primer Simposio Internacional

Fecha : 28 y 29 de Setiembre de 2017
 Lugar: CABA,Argentina
 Organiza : UBA (Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Actualización en Metodología de Radioisótopos para Graduados del Area de la Biomedicina

Fecha: 18 de Setiembre al 30 de Octubre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina
 Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

XX Congreso de Toxicología

Fecha: 20 al 22 de Setiembre de 2017
 Lugar: Santa Fe, Argentina
 E-mail : info@toxicologia.org.ar

XII Congreso Argentino de Virología 2017

Fecha: 26 al 28 de Setiembre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina
 Organiza: Sociedad Argentina de Virología
 E-mail: comercialcav2017@gmail.com

ExpoMedical 2017

27 al 29 de Setiembre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina
 Web: www.expomedical.com.ar

XLVI Congreso Argentino de Genética 2017

Fecha: 1 al 4 de Octubre de 2017
 Lugar: Catamarca, Argentina
 Web: www.sag.org.ar/sitio/congreso2017/

Inmunoensayos de Alta Complejidad para la Detección y Caracterización de Anticuerpos, aplicaciones en biotecnología en enfermedades autoinmunes e infecciosas

Fecha: 2 al 10 de Octubre de 2017

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

Curso de Capacitación para Usuarios de Animales de Laboratorio

Fecha: 10 a 12 de Octubre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina
 Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Correlación entre Citología Urinaria en fresca y coloreada:

Su importancia en el diagnóstico de Patologías Benignas y Malignas del Tracto Urinario Inferior
 Fecha: 12 al 26 de Octubre de 2017
 Buenos Aires, Argentina
 E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Curso de Actualización sobre técnicas moleculares de Identificación Humana mediante Análisis de ADN

Fecha: 16 al 20 de Octubre de 2017
 Lugar: CABA, Buenos Aires
 Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Actualización Bioquímica 2017- Química Clínica-Medio Interno

Fecha: 14 de Octubre de 2017
 Organiza: BioRed-ABC-Febico
 Lugar : ABC(Asociación de Bioquímicos de Córdoba)
 Inscripciones: secretaria@biored-cba.com.ar
secretaria@bioquimicoscba.org.ar
febico.secretaria@gmail.com

IV Congreso de Microfluídica Argentina 2017

Fecha: 30 y 31 de Octubre de 2017
 Lugar: Paraná, Argentina
 Web: www.fbioyf.unr.edu.ar

Herramientas Teóricas y Experimentales para el estudio de la Interacción entre Biomoléculas

Fecha: 30 de Octubre al 10 de Noviembre de 2017
 Lugar: CABA, Argentina
 Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)
 E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Congreso SAEM (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo)

Fecha: 1 al 3 de Noviembre de 2017

Lugar: CABA, Argentina

Web: www.saem.org.ar

CUBRA XIV

Fecha: 1 al 4 de Noviembre de 2017

Lugar: Bariloche, Río Negro, Argentina

Organiza: Colegio de Bioquímicos de Río Negro

E-mail: colbiorn@speedy.com.ar

Web: www.colbiorn.com.ar

Reunión Conjunta de Sociedades de Biociencias

Fecha: 13 al 17 de Noviembre de 2017

Lugar: Palais Rouge. Buenos Aires.

Argentina

Web: www.reunionbiociencias2017.com.ar

Curso Teórico-Práctico sobre Análisis Filogenético de Genomas Virales

Fecha: 21 al 25 de Noviembre de 2017

Lugar: CABA, Argentina

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Curso Teórico Práctico sobre Análisis Filogenético de Genomas Virales

Fecha: 27 de Noviembre al 1 de Diciembre de 2017

Lugar: CABA, Argentina

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Cultivos Celulares Primarios del Sistema Nervioso para el estudio celular en las neurociencias

Fecha: 27 de Noviembre al 1 de Diciembre de 2017

Lugar: CABA, Argentina

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

E-mail: porgrado@ffyb.uba.ar

Mutagénesis y Caracterización Funcional de Proteínas expresadas en Células Eucariotas

Fecha: 4 al 15 de Diciembre de 2017

Lugar: CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

E-mail: posgrado@ffyb.uba.ar

Estudio y Diseño de Sistemas Biológicos a través de la Regulación y Control del Metabolismo.

Una aproximación cuantitativa

Fecha: 11 al 16 de Diciembre de 2017

Fecha: CABA, Argentina



Oferta Académica
Presencial, Internacional

II Congreso Internacional de Hemostasia y Trombosis

Fecha: 6 al 9 de Setiembre de 2017

Lugar: Tabasco, México

Web:

www.cicmundiales.net/2/congresos.asp?co_id=44

51º Congreso Brasileiro de Patología Clínica/Medicina Laboratorial

Fecha: 26 al 29 de Setiembre de 2017

Lugar: Sao Paulo, Brasil

Web: www.sbpc.org.br

III Congreso Basileiro de Informática Laboratorial

Fecha: 26 al 29 de Setiembre de 2017

Lugar: Sao Paulo, Brasil

Web: www.sbpc.org.br

XIX Congreso Chileno de Química Clínica

Fecha: 4 al 6 de Octubre de 2017

Lugar: Santinago, Chile

Organiza: Sociedad Chilena de Química Clínica

II Congreso Mundial de Hematología

Fecha: 9 al 11 de Octubre de 2017

Lugar: Chicago, Estados Unidos

E-mail:

immunology@scientificfederación.com

XVII Congreso Internacional del Colegio Nacional de Bacteriología

Fecha: 13 al 16 de Octubre de 2017

Lugar: Cali, Colombia

E-mail: colbav@cnbcolombia.org

Web: www.cnbcolombia.org/congreso-internacional

II Congreso Latinoamericano de Filosofía Científica

Fecha: 18 al 21 de Octubre de 2017

Lugar: Facultad de Ciencias. Santiago, Chile

Web: www.colfic2017.cl

II Congreso Latinoamericano de Farmacogenómica y Medicina Personalizada

Fecha: 25 al 28 de Octubre de 2017

Lugar: Durango, México.

E-mail: solfagem.dir.america@gmail.com

Web: www.solfagem.org

II Congreso de Toxicología

Fecha: 8 al 10 de Noviembre de 2017

Lugar: Coquimbo, Chile

Web: <http://sotox.cl/>

VIII Conferencia Internacional DE Defectos Congénitos y Discapacidades en el mundo en desarrollo

Fecha: 8 al 11 de Noviembre de 2017

Lugar: Bogotá, Colombia

Organiza : Pontificia Universidad Javeriana Colombia

Web: www.javeriana.edu.co

XI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

Fecha: 15 al 17 de Noviembre de 2017

Lugar: Málaga, España

Organiza: AEBM, AEFA y SEQC.

Web: www.labclin2017.es





Empresas Auspiciantes

AADEE S.A.

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

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

Bernardo Lew e hijos SRL

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

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

BIOARS S.A.

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

Biocientífica S.A.

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

Biodiagnostico S.A.

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

Britania S.A.

Los Patos 2175
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel/Fax: (54 11) 4306-0041
FAX: 0800-333-HEMO(4366)
ventas@britanialab.com
www.britanialab.com

Diagnos Med S.R.L.

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

ETC Internacional S.A.

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

Gematec S.R.L.

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

Genetrics S.A. - NextLAB

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

JS Medicina Electrónica SRL

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

IACA LABORATORIOS

- San Martín 68, Galería Plaza (8000)
Bahía Blanca - Buenos Aires
Tel: (54 291) 459 9999
Fax: (54 291) 459 9996 / 8
- Moreno 1730, piso 1, depto. H (1093)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel/Fax: (54 11) 4371 0046
Cel: (011) 155 1322214
laboratorios@iaca.com.ar
www.iaca.com.ar

Instrumental Bioquímico S.A.

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

Laboratorio de Medicina

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

Laboratorios Bacon

Uruguay 136 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires

Tel: (54 11) 4709 0171
Fax: (54 11) 4709 2636
bacon@bacon.com.ar
www.bacon.com.ar

MANLAB

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

Meganalizar

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

Montebio S.R.L.

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

ONYVA SRL

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

Siemens Healthineers

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

Stamboulain Laboratorio

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

Tecnolab s.a.

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



ExpoMedical²⁰¹⁷

15ta. Feria Internacional de Productos,
Equipos y Servicios para la Salud

27 al 29
SEPTIEMBRE
2017



CENTRO COSTA
SALGUERO
BUENOS AIRES
ARGENTINA

250

Empresas
Expositoras

80

Jornadas &
Seminarios

15.000

Visitantes
Profesionales

200

Disertantes

En conjunto con:

16^{tas} JORNADAS
DE CAPACITACIÓN HOSPITALARIA

• ACTIVIDAD DESTACADA •

9no Simposio de la Asociación Bioquímica Argentina - ABA

Miércoles 27 de Septiembre, de 17:30 a 19:30 hs. - Auditorio D
Informes e inscripción sin cargo: cursos@aba-online.org.ar

Intoxicaciones: Aspectos Bioquímicos, Médicos y Sociales - SATI

Jueves 28 de Septiembre, de 15 a 16:45 hs. - Auditorio C. Informes e inscripciones sin cargo: miriam.pereiro@gmail.com/ infobioquimicos@sati.org.ar

14ta Jornada sobre Medicina Transfusional - AATHI

Jueves 28 de Septiembre, de 13:30 a 17:45 hs. - Auditorio B.
Informes e inscripción previa : aathi.contacto@gmail.com

Programa Completo en: www.expomedical.com.ar

Media Partner

TEMAS #HOSPITALARIOS

Organiza

MERCOFERIAS S.R.L.

Tel.: (54 11) 4791.8001
info@expomedical.com.ar

WWW.
expomedical
.com.ar



Rubros

Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

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

Bacteriología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
 Biodiagnostico S.A.
 Britania S.A.
 ETC Internacional S.A.
 Montebio S.R.L.
 ONYVA SRL
 TecnoLab s.a.

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

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

Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Clínica General

AADEE S.A.
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 Biodiagnostico S.A.
 JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Cultivo Celular

ETC Internacional S.A.

Endocrinología

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

Genética

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

Hematología

AADEE S.A.
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Biocientífica S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Siemens Healthcare

TecnoLab s.a.

Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Inmunología

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

Marcadores Neoplásicos

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

Micología

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

Parasitología

Bernardo Lew e hijos S.R.L.



Rubros

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Equipamiento e Insumos para Laboratorios

Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

Agitadores

BIOARS S.A.

ETC Internacional S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Aparatos de Calibración

Britania S.A.

Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Britania S.A.

Laboratorios Bacon

Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Balanzas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Centrífugas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Citómetros

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.

BIOARS S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Cultivos Celulares

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Espectrofotómetros

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Britania S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Montebio S.R.L.

Laboratorio de Análisis Clínico

CISMA Laboratorio S.A.

Laboratorio receptor de derivaciones

CISMA Laboratorio S.A.

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Meganalizar



Rubros

Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Histocompatibilidad e Inmunogenética

MANLAB
(Laboratorio habilitado según Resolución Nº
252-253/12 del INCUCAI, para la Tipificación
de Receptores y Donantes para Trasplantes de
Órganos)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

Material para Electroforesis

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Tecnolab s.a.

MEIA

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Micropipetas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Quimioluminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Reactivos

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

RIA - IRMA

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

Servicio Técnico

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Britania S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

13 AÑOS JUNTO al Diagnóstico Bioquímico!

77 | EDICIONES IMPRESAS

37 | EDICIONES DIGITALES

15.424 | SEGUIDORES EN FACEBOOK

635.000 | REVISTAS IMPRESAS

*Gracias por hacernos
la revista más leída por Profesionales del
Diagnóstico de Laboratorios!*

Revista

bioanálisis



