

REVISTA **bio**review®

Laboratorio Clínico y Bioquímica Molecular

Eficacia diagnóstica de anticuerpos  
antipeptidos citrulinados de segunda y tercera  
generaciones para la artritis reumatoide

Pág. 06

Anticuerpos de Cadena Única de Alpaca  
para la detección de Antígenos de  
Fasciola Hepática

Pág. 26



# Staff

*Editorial RW S. A.*  
A. Gonzalez 1351, Guaymallén.  
Mendoza Argentina. CP: 5525  
Tel. : +54 261 491 3211  
Skype: revista.bioreview

*Director General de Medios*  
Dr. Sergio A. Sainz  
ssainz@rwgroup.com.ar

*Directora de Contenidos*  
Dra. Griselda Basile  
gbasile@rwgroup.com.ar

*Agente Comercial de Cuentas*  
María Florencia Manino Roby  
comercial@rwgroup.com.ar

*Social Media Manager*  
Cynthia Perez  
info@rwgroup.com.ar

*Directora de Arte y Desarrollo Digital*  
Lucía Zandanel Terán  
arte@rwgroup.com.ar

*Sitios Web*  
[www.revistabioreview.com](http://www.revistabioreview.com)  
[www.cubranews.com.ar](http://www.cubranews.com.ar)  
[www.rwgroup.com.ar](http://www.rwgroup.com.ar)

*Agradecimientos*  
Arias, Alejandra  
Furlano, Mónica  
Barreto, Teresa  
Confederación Unificada Bioquímica  
de la República Argentina  
Martínez Téllez, Goitybell  
Revista Médica Clínica Condes  
Revista Nefrología  
Tapia P., Cecilia

Registro de la Propiedad Intelectual N°: En trámite  
Revista Bioreview® es propiedad  
intelectual de RW S. A.  
A. González 1351, Guaymallén.  
Mendoza Argentina.  
Tel.: +54 261 4313686  
Cel.: +54 261 3345353

La marca Revista Bioreview® es propiedad de RW S. A.

Revista Bioreview® en formato impreso es una publicación mensual de suscripción paga.

Las ideas u opiniones expresadas en las notas son responsabilidad de sus autores y no representan el pensamiento de RW S.A. y las firmas anunciantes, quienes deslindan cualquier responsabilidad en ese sentido. Se prohíbe la reproducción total o parcial del material incluido en esta revista por cualquier medio conocido o por conocerse. El uso del contenido de esta revista queda bajo exclusiva responsabilidad del usuario.

Impreso en Artes Gráficas BUSCHI S.A. Ferré 2250, 1437 Buenos Aires, Capital Federal, Argentina.



**Bioquímico Sergio Sainz**

Director General de Medios  
ssainz@rwgroup.com.ar



**Bioquímica Griselda Basile**

Directora de Contenidos  
gbasile@rwgroup.com.ar



**María Florencia Manino Roby**

Agente Comercial de Cuentas  
comercial@rwgroup.com.ar



**Cyntia Perez**

Social Media Manager  
info@rwgroup.com.ar



**DI Lucía Zandanel Terán**

Directora de Arte y Desarrollo Digital  
arte@rwgroup.com.ar

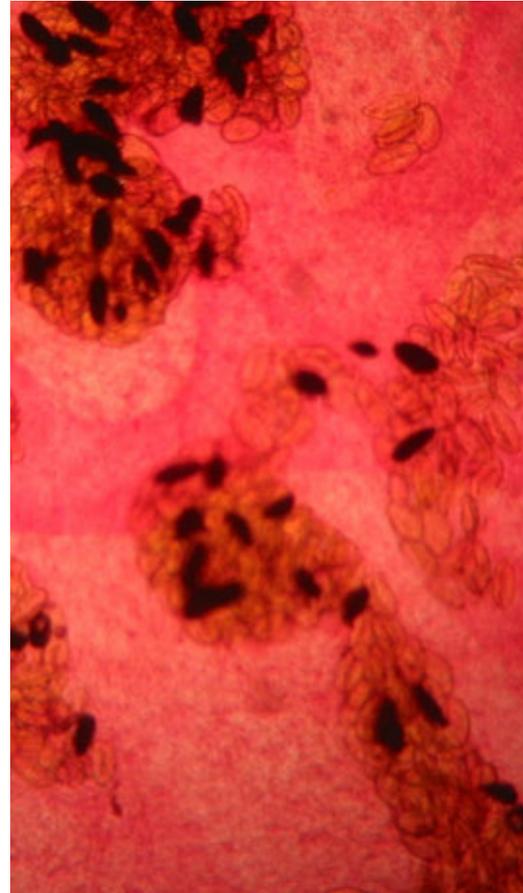


# Sumario



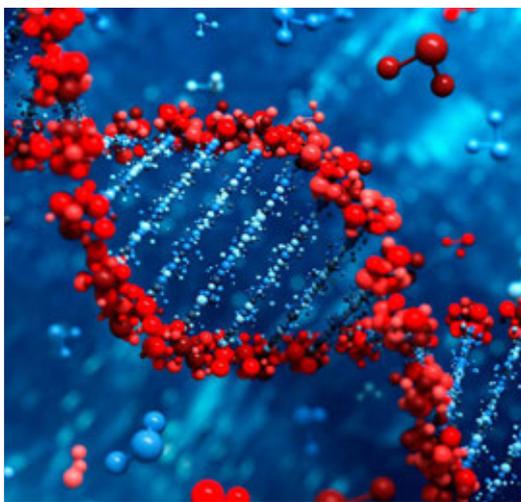
## Eficacia diagnóstica de anticuerpos anti péptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica de causa autoinmune. Su diagnóstico en Cuba se basa en los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA), con el factor reumatoideo (FR) como único criterio serológico. El FR no es específico para la AR. Está presente en individuos sanos y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes.<sup>1,2</sup> Recientemente las proteínas citrulinadas han sido involucradas en los mecanismos patogénicos de la AR. La citrulinación es una modificación postraducciona, donde ocurre la conversión del aminoácido arginina en citrulina, capaz de activar la respuesta... *Página 06*



## Anticuerpos de Cadena Única de Alpaca para la detección de Antígenos de Fasciola Hepatica

A nivel mundial, se estima que existen entre 5-17 millones de personas con fascioliasis; la infección es endémica en las zonas rurales de países como Perú, Bolivia, Ecuador, Irán, Georgia, Vietnam, Egipto, entre otros (1); donde, debido a las condiciones inadecuadas de provisión de agua, salubridad, educación y pobreza, el parásito no es contenido en su ciclo natural en animales herbívoros, logrando infectar a los humanos (2). A pesar que la fascioliasis es un problema de salud pública y de sanidad animal (3), las innovaciones de nuevos agentes para el control y tratamiento de la infección son limitadas, lo cual contribuye a que la fascioliasis sea una enfermedad desatendida (2)... *Página 26*



### Nefropatía asociada a mutación del gen MYH9

Las enfermedades relacionadas con mutaciones del gen MYH9 son un grupo de patologías genéticas raras. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante en donde el gen MYH9, codifica la cadena pesada de la miosina IIA no muscular que se expresa en diferentes tejidos pero especialmente en los podocitos y en las células mesangiales. [Página 42](#)



### Implementación del Laboratorio Clínico Moderno

La implementación de un laboratorio clínico moderno es una necesidad actual debido a una creciente solicitud de exámenes, la necesidad de nuevas prestaciones, mayores exigencias en términos de la calidad y un mayor cuidado del medioambiente. [Página 58](#)

### Nueva Comisión Directiva (periodo 2019-2021) de la Asociación Bioquímica de Salta

Tenemos el agrado de poner en su conocimiento que el día 15 de mayo del corriente año, en Asamblea General Ordinaria, se conformó... [Página 69](#)

### 62 años de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA

El jueves 23 se conmemoró el 62 aniversario de la creación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA por Decreto Ley 5293 del 24 de mayo de 1957 del Poder Ejecutivo Nacional. En dicha celebración se hizo presente el Dr. Agustín J... [Página 70](#)

Formación con modalidad Online y Presencial en todo el mundo. [Página 72](#)

Nuestros Patrocinantes siempre presentes. [Página 82](#)



*Diagnóstico Clínico Aplicado*

# Eficacia diagnóstica de anticuerpos antipéptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide

*Rev haban cienc méd vol.17 no.4 La Habana jul.-ago. 2018*

*Revista Habanera de Ciencias Médicas*

*Versión On-line ISSN 1729-519X*

*Goitybell Martínez Téllez<sup>1\*</sup>*

*Bárbara Torres Rives<sup>1</sup>*

*Jorge Alexis Gómez<sup>2</sup>*

*Dinorah M. Prada Hernández<sup>2</sup>*

*Vicky Sánchez Rodríguez<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.*

*<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Reumatología. La Habana, Cuba.*

*\*Autor para la correspondencia: goitybell@cngen.sld.cu*

*Calle 146 No. 2511 esq Ave 31 Playa, La Habana, CP 11600. cmrrhaban@infomed.sld.cu*

## Resumen

**Introducción:** La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados, que constituyen indicadores para el diagnóstico de la enfermedad. Es necesario determinar la utilidad de diferentes métodos de determinación de estos anticuerpos para el diagnóstico de pacientes cubanos con artritis reumatoide.

**Objetivo:** Determinar la eficacia de los ensayos de determinación de anticuerpos anti-CCP2 y anti-CCP3 para el diagnóstico de pacientes cubanos con artritis reumatoide.

**Material y método:** Participaron 101 pacientes con artritis reumatoide, 58 pacientes con otras enfermedades reumáticas e inflamatorias y 43 individuos sanos. Se determinó la eficacia diagnóstica de los anticuerpos factor reumatoideo (FR), anti-CCP2 y anti-CCP3 medidos mediante ELISA, con el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

**Resultados:** El ensayo anti-CCP2 mostró un mejor balance sensibilidad (48,5%) y especificidad (98,0%). Cuando se fijó la especificidad a 98%, se observó la menor sensibilidad para el FR (40,3%). Utilizar los ensayos anti-CCP2 y FR aumentó la especificidad a 100%. Todos los autoanticuerpos mostraron asociación con la proteína C reactiva y correlación con la velocidad de sedimentación globular. Solamente los anticuerpos anti-CCP2 no mostraron correlación con el indicador clínico de actividad DAS 28.

**Conclusiones:** Los anticuerpos anti-CCP2 son los de mayor eficacia para el diagnóstico de pacientes cubanos con artritis reumatoide. La determinación de FR permite identificar pacientes con artritis reumatoide seronegativos de anticuerpos anti-CCP2, por lo que la combinación de ambos inmunoensayos produce una mejoría en la eficacia diagnóstica.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide; péptido cíclico citrulinado; anticuerpos; anti-CCP2; anti-CCP3; diagnóstico.

## Abstract

**Introduction:** Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by the presence of antibodies against citrullinated peptides, which are one of the indicators for the diagnosis of a disease. The usefulness of different methods for the determination of these antibodies in the diagnosis of Cuban patients with rheumatoid arthritis is necessary to be established.

**Objective:** To establish the diagnostic effectiveness of the second (anti-CCP2) and third (anti-CCP3) generation assays for the determination these antibodies against citrullinated peptides in Cuban patients with rheumatoid arthritis.

**Material and method:** 101 patients with rheumatoid arthritis, 58 patients with other rheumatic and inflammatory diseases, and 43 healthy persons participated in the study. The diagnostic efficiency of rheumatoid factor (RF), anti-CCP2 and anti-CCP3 antibodies were determined using ELISA test, by calculating sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values.

**Results:** The anti-CCP2 assay showed a better balance of sensitivity (48.5%) and specificity (98.0%). The lower sensibility was observed for RF (40.3%) when the specificity was set at 98%. Specificity increased to 100% when anti-CCP2 and RF assays were used. All autoantibodies showed association with C-reactive protein and correlation with erythrocyte sedimentation rate. Only anti-CCP2 antibodies showed no correlation with the DAS28 clinical indicator.

**Conclusions:** Anti-CCP2 antibodies are the ones of greater effectiveness in the diagnosis of Cuban patients with rheumatoid arthritis. RF identification allows to identify seronegative anti-CCP2 patients; therefore, the combination of both immunoassays leads to an improvement in the diagnostic effectiveness.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; cyclic citrullinated peptide; antibodies; anti-CCP2; anti-CCP3; diagnosis

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica de causa autoinmune. Su diagnóstico en Cuba se basa en los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA), con el factor reumatoideo (FR) como único criterio serológico. El FR no es específico para la AR. Está presente en individuos sanos y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes.<sup>1,2</sup>

Recientemente las proteínas citrulinadas han sido involucradas en los mecanismos patogénicos de la AR. La citrulinación es una modificación postraducciona, donde ocurre la conversión del aminoácido arginina en citrulina, capaz de activar la respuesta inmune.<sup>3</sup>

Los primeros anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-PC) descritos fueron el factor perinuclear, los anticuerpos antiqueratina que reaccionan con epitopes de la profilagrina, los anticuerpos antifilagrina.<sup>3,4</sup>

En el tejido sinovial de pacientes con AR se han detectado



Sistemas de Inmunoensayo de Quimioluminiscencia.

**R.C.E.**

Rápidos, Confiables y Económicos

**PROMO DIRECTA DE FÁBRICA.**

**USD 25.000. + IVA**

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

**PRECIO PROMOCIONAL DE CONTADO**  
STOCK DISPONIBLE PARA ESTA PROMOCIÓN 20 UNIDADES.



## MAGLUMI™ 1000

- CONTROLES Y CALIBRADORES INCLUIDOS EN CADA KIT.
- HASTA 144 TUBOS PRIMARIOS ON BOARD.
- 15 REACTIVOS ON BOARD.
- CARGA CONTINUA Y MODO DE EMERGENCIA.
- PRECIO DE CONSUMIBLES POR DETERMINACIÓN MAS ECONOMICO EN QUIMIOLUMINISCENCIA.
- MAYOR TIEMPO DE STAND ALONE EN SU SEGMENTO.

### MENÚ DE PARÁMETROS

PERFIL TIROIDEO

MONITOREO DE INFLAMACIÓN

FERTILIDAD

ANEMIA

MARCADORES TUMORALES

FUNCIÓN RENAL

METABOLISMO ÓSEO

SCREENING PRENATAL

FIBROSIS HEPÁTICA

TORCH

METABOLISMO DE GLUCOSA

EVG

PERFIL CARDÍACO

INMUNOGLOBULINAS

Este es el panel actual, no todas los parámetros están disponibles en el mercado Argentino.

OFERTAS VÁLIDAS POR TIEMPO LIMITADO O HASTA AGOTAR



**Bernardo Lew**  
Importador de Soluciones para Laboratorios

# Wondfo

**Analizadores Inmunocromatográficos de Fluorescencia.**

**MENÚ DE DETERMINACIONES:**

**PERFIL CARDÍACO:** cTnI, NT-proBNP, Myo, CK-MB, H-FABP, 3 in 1 (cTnI + Myo + CK-MB), 2 in 1 (cTnI+NT-ProBNP), BNP.

**DIABETES Y LESIONES RENALES:** HbA1c, MAU, CysC, NGAL, β2-MG.

**INFECCIOSAS:** PCT, CRP (hsCRP+CRP), 2 in 1 (CRP+PCT), SAA.

**FERTILIDAD:** β-HCG.

**COAGULACIÓN:** Dímero D.

**HORMONAS:** T3, T4, TSH, Progesterona.

**PANEL EN EXPANSIÓN**

**Fínecare™ II FIA Meter**  
(FS-112)



**USD 1.700.**  
+ IVA

**Fínecare™ FIA Meter Plus**  
(FS-113)



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

**USD 2.700.**  
+ IVA

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

PRECIO PROMOCIONAL DE CONTADO.  
STOCK DISPONIBLE PARA ESTA PROMOCIÓN 20 UNIDADES.

**TENEMOS EL POCT QUE SU LABORATORIO NECESITA.**

**DIRUI BCC-3600**  
Contador Hematológico.



• **MÁS PARÁMETROS EN MENOS ESPACIO:**  
**21 PARÁMETROS REPORTABLES.**

• **PANTALLA TÁCTIL COLOR.**

• **POSIBILIDAD DE IMPRESORA EXTERNA.**

• **REACTIVOS CON EL MAYOR RENDIMIENTO DEL MERCADO EN SU SEGMENTO.**

• **CAMBIA MENOS DILUYENTE QUE CUALQUIER OTRO EQUIPO DEL MERCADO.**

**HEMATOLOGÍA**

**PROMO DIRECTA DE FÁBRICA.**

**USD 7.240.**  
+ IVA

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

**EL PRECIO MÁS BAJO EN SU SEGMENTO**

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

**+INFORMACIÓN**



**+54 291 575 8350**

**ventas@bernardolew.com.ar**

STOCK DE INSTRUMENTOS PREVISTO PARA LAS MISMAS.



## SCREENING O PESQUISA NEONATAL



### REACTIVOS SCREENING NEONATAL

TSH-FENILALANINA-TRIPSINA-GALACTOSA  
BIOTINIDASA  
17 OH PROGESTERONA

### Metodología ELISA-RIA-IRMA

TARJETAS REGLAMENTARIAS PARA TOMA DE MUESTRAS neonatal, medicina forense, filiación. Autorizadas por ANMAT (PM 128-3)

### ASESORAMIENTO CIENTÍFICO TÉCNICO

#### EQUIPAMIENTO E INSUMOS:

Lectores y lavadores manuales y automáticos  
Pipetas punto fijo y multicanal  
Microtiras, microplacas fondo chato y millipore  
Agitador orbital para VDRL  
Sacabocados

#### CIENCIA E INVESTIGACIÓN

CORTICOSTERONA de ratas y ratones. Método: RIA Biología Molecular. Otros

#### NUEVO PRODUCTO

VITAMINA D x 96 determinaciones. Método ELISA CALBIOTECH



MP



**LABORATORIOS BACON S.A.I.C.**

TEL. +54 11 4709 0171  
FAX. +54 11 4709 2636

WWW.BACON.COM.AR  
VENTAS@BACON.COM.AR

distintas proteínas citrulinadas con alta especificidad, como fibrinógeno, enolasa, fibronectina, vimentina y colágeno tipo II.<sup>3,4,5</sup>

Algunos estudios para determinar anticuerpos anti-PC utilizaban como antígeno distintas variantes lineales de filagrina. La sensibilidad mejoró con la introducción de cambios cíclicos del péptido, lo cual dio origen a la primera generación de anticuerpos anti-PC.<sup>3</sup>

Para aumentar el valor diagnóstico de estos métodos surgió la segunda generación de ensayos (anti-CCP2), basados en péptidos altamente inmunogénicos, obtenidos de librerías proteicas.<sup>6,7,8,9</sup> Los anti-CCP2 tienen una sensibilidad de 58 a 80% y una especificidad de 93 a 99% en pacientes con AR.<sup>7,8,9</sup> La tercera generación de ensayos anti-PC (anti-CCP3) se designó mediante ingeniería de péptidos. No se ha demostrado una mejoría de los ensayos anti-CCP3 ya que su sensibilidad varía de 56 a 79% y mantienen una alta especificidad.<sup>6,8,9</sup> Ambos ensayos son basados en mimotopos, ya que no son antígenos naturales y se realizan mediante la técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).<sup>6,7,10</sup>

Durante la última década varios estudios sugieren que los anti-CCP2 además de su alta especificidad, se presentan en etapas tempranas y discriminan entre AR y otras artropatías.<sup>7,11</sup> Por esta razón fueron incluidos como criterios de clasificación para la AR en el nuevo Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR).<sup>12</sup>

No existen estudios publicados sobre la evaluación de la utilidad de los anticuerpos anti-CCP2 y anti-CCP3 para el diagnóstico de pacientes cubanos con AR.

No todos los métodos de determinación de anticuerpos anti-PC disponibles comercialmente tienen igual desempeño diagnóstico. Además, pueden existir variaciones en los determinantes antigénicos presentes en pacientes con AR de diferentes poblaciones debido a factores genéticos y medioambientales.<sup>8,13</sup>

La selección y evaluación del método a utilizar en los pacientes cubanos con AR es sumamente importante para obtener resultados confiables para el diagnóstico y tratamiento oportuno de estos pacientes.

#### Objetivo

El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de los ensayos de determinación de anticuerpos anti-CCP2 y anti-CCP3 para el diagnóstico de pacientes cubanos con AR.

#### Material y Métodos

Se realizó un estudio casos controles en el Centro Nacional de

# TECNOLOGÍA Y CONFIANZA

Autoanalizadores para  
Química Clínica



**inCCA**

**Velocidad:** 300 det/hora • 500 det/hora con ISE (Na, K, Li, Cl)  
**Refrigeración de reactivos** • Lavador Automático de Cubetas con el menor consumo de agua • Programa de mantenimiento con alarmas, las piezas serán cambiadas en el tiempo real de desgaste, ahorrando dinero y tiempo  
**Sistema abierto, se pueden usar diferentes marcas de reactivos.**



**inCCA Bit**

**Velocidad:** 120 det/hora • 300 det/hora con ISE (Na, K, Li, Cl)  
**Refrigeración de reactivos (Opcional)** • Bajo costo de mantenimiento.  
**Sistema abierto, se pueden usar diferentes marcas de reactivos.**

Diseñamos, producimos y comercializamos instrumental de **alta tecnología** con los **mejores resultados**

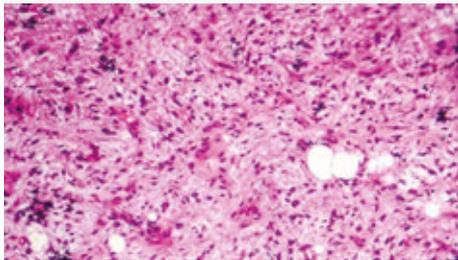




## DETERMINACIÓN DE ZNT8

### Información del kit:

Empresa RSR  
 Metodología: **Elisa**  
 Presentación **96 test**  
 Sensibilidad: **76%**  
 Especificidad: **97%**



### OTROS PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO

Otros productos del fabricante que pueden resultar de interés para el diagnóstico de Diabetes 1:

## GAD - IA2 - IAA

INNOVAD!  
**ICA**

Kit Elisa para la determinación cuantitativa de GAD+IA2+ZNT8

Todos los productos cuentan con el registro correspondiente ante ANMAT.

## MÁS INFORMACIÓN:

+54 11 4552 2929 LÍNEAS ROTATIVAS  
[diagnosmed@uolsinectis.com.ar](mailto:diagnosmed@uolsinectis.com.ar)

Conesa 859 Capital Federal (CP: 1426)  
[www.diagnosmed.com](http://www.diagnosmed.com)

Reumatología y el Centro Nacional de Genética Médica en La Habana, durante el período de enero de 2014 a julio de 2016.

Participaron 101 pacientes con AR provenientes del Centro Nacional de Reumatología y 101 controles (58 pacientes con otras enfermedades reumáticas e inflamatorias atendidos en el Centro Nacional de Genética Médica y 43 individuos sanos del Banco de Sangre Provincial de La Habana). Los pacientes con AR fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios establecidos por la ARA, donde cada paciente cumplió con 4 criterios de los 7 ya establecidos.<sup>2</sup> (Anexo).

Los pacientes se agruparon en AR temprana cuando el tiempo de diagnóstico fue menor e igual a 1 año y AR establecida cuando fue mayor a 1 año. El grupo de pacientes con otras enfermedades incluyó pacientes con artritis no diferenciada (n=16), lupus eritematoso sistémico (n=12), esclerodermia (n=6), enfermedad mixta del tejido conectivo (n=10), espondilitis anquilosante (n=5), artritis psoriásica (4), síndrome de Sjögren (n=1), polimiositis (n=3), polimialgia reumática (n=1). La artritis no diferenciada fue definida para aquellos pacientes que no cumplieron todos los criterios diagnósticos de AR.

Los datos demográficos sexo, edad en años y duración de la enfermedad en años, se coleccionaron en planillas de recolección de datos mediante entrevistas individuales realizadas por un reumatólogo.

### Exámenes generales de laboratorio

Se determinó cuantitativamente la velocidad de sedimentación globular (VSG) en 2 mL de sangre anticoagulada con citrato de sodio 0,5 mol/L durante 1 hora. Se realizó además la determinación de la proteína C reactiva mediante un método cualitativo (positivo o negativo) de aglutinación en látex (DiagnosticAutomation/Cortez Diagnostics, EUA).

### Determinación del indicador clínico DAS 28

Un reumatólogo realizó el conteo del número de articulaciones dolorosas (NAD) y articulaciones inflamadas (NAI) de cada paciente. Se realizó la evaluación global del paciente (EGP) en una escala entre 0 (muy bien) y 10 (muy mal). Posteriormente se calculó el indicador clínico cuantitativo: DAS 28 (Del inglés: Disease activity Score) mediante la siguiente fórmula:12

$$\text{DAS 28} = 0,56 (\text{NAD}) + 0,28 (\text{NAI}) + 0,70 (\text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

Se identificaron los pacientes con DAS 28 normal ( $\leq 2,6$ ), bajo ( $>2,6$  y  $\leq 3,2$ ), moderado ( $\text{DAS 28} > 3,2$  y  $\leq 5,1$ ) y elevado ( $> 5,1$ ).

- NUEVA PLANTA AUTOMATIZADA -

*Agilidad y eficiencia  
diagnóstica*

*Diagnóstico  
genético*

*Seguridad y  
trazabilidad*

*40 años  
de trayectoria*

# AVANZAMOS

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

Un laboratorio de vanguardia al servicio de la salud.

**Labmedicina**  
ANÁLISIS CLÍNICOS



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

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



IAC Internacional

## CONTADOR HEMATOLÓGICO DE 3 DIFERENCIALES



**NUEVO - COMPACTO**  
USA REACTIVOS NACIONALES

**COSTO DE LA DETERMINACIÓN  
MÁS BAJO DEL MERCADO**

**60 Hemogramas** / hora,  
20 parámetros, 3 histogramas.

Almacena **100.000 resultados** Pantalla  
Touchscreen.

Conexión a LIS **Impresora térmica**, soporta  
impresora externa.

**10 µl** de muestra.

Reactivos para **3.000 hemogramas**  
sin cargo.

**Genru**  **KT 6400**  
Auto Hematology Analyzer

Más información escribiendo a  
[ventas@iacinternacional.com.ar](mailto:ventas@iacinternacional.com.ar)

### Determinación de autoanticuerpos FR, anti-CCP2 y anti-CCP3

Se utilizaron ensayos tipo ELISA para determinar cuantitativamente los anticuerpos FR del isotipo inmunoglobulina (Ig) M (Orgentec Diagnostika, Germany), anti-CCP2 IgG (IBL International, Germany) y anti-CCP3 IgG (INNOVA Diagnostic INC, USA). Para el ensayo anti-CCP2 el valor de corte recomendado por el fabricante fue 30 U/mL y para los ensayos anti-CCP3 y FR fue 20 U/mL. Se analizó además la presencia o no de estos autoanticuerpos en cada paciente de manera cualitativa (positivo o negativo).

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas sexo, proteína C reactiva, DAS 28 se expresaron como frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas edad, duración de la enfermedad, DAS 28, VSG y concentraciones de los anticuerpos no siguieron una distribución normal y se expresaron como mediana y rangos intercuartiles. La comparación entre las medianas de las concentraciones de anticuerpos se realizó mediante la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Para cada ensayo de determinación de anticuerpos se calcularon los parámetros de evaluación diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, para lo cual se tuvo en cuenta como regla para la identificación de pacientes y controles, el diagnóstico de AR, según los criterios establecidos por la ARA.2 Se determinó el Índice de Youden (IY) y el área bajo la curva de las curvas de característica operacionales del receptor (ROC). El análisis de correlación se realizó mediante el método de Spearman. Se calculó el estadígrafo Chi-Cuadrado y se estimó el Odd Ratio (OR) como magnitud de asociación. El nivel de significación estadística fue 0,05.

Para el desarrollo de la investigación se cumplieron los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.<sup>14</sup> El consentimiento informado de participación fue entregado a los pacientes en la consulta antes de las extracciones de sangre. La investigación fue aprobada por el Comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica y del Centro Nacional de Reumatología.

### Resultados

Los pacientes con AR incluidos en el estudio tuvieron una mediana de la edad de 51 años (43-61), con una mediana de la duración de la enfermedad de 3 años (1-8). Se observó una frecuencia elevada del sexo femenino (81,2%).

La mayor parte de los pacientes fueron positivos de proteína C reactiva (60,4%). La mediana de la VSG fue de 31 mm/h (16-55).

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con artritis reumatoide utilizando el DAS 28.

DAS 28	AR temprana (33 pacientes)		AR establecida (68 pacientes)		Total (101 pacientes)	
	N°	%	N°	%	N°	%
Normal	1	3,0	6	8,8	7	6,9
Bajo	5	15,2	7	10,3	12	11,9
Moderado	10	30,3	23	33,8	33	32,7
Elevado	17	51,5	32	47,1	49	48,5

AR: artritis reumatoide. DAS 28: Índice de actividad de la enfermedad basado en el conteo de 28 articulaciones.<sup>12</sup>

Los pacientes con AR temprana y establecida tuvieron en su mayoría una actividad de la enfermedad entre moderada y elevada (Tabla 1), con una mediana del DAS 28 de 5,1 (3,7-6,0).

Al analizar la positividad de los autoanticuerpos en los pacientes estudiados con AR, se observan frecuencias similares para los ensayos anti-CCP2 y anti-CCP3, mientras que en los pacientes con otras enfermedades reumáticas e inflamatorias no se de-

tectaron anticuerpos anti-CCP2 (Tabla 2). Los anticuerpos FR fueron los más frecuentes en los controles tanto sanos como enfermos.

Las medianas de las concentraciones de los anticuerpos fueron superiores en los pacientes con AR que en los pacientes con otras enfermedades y en los individuos sanos (Tabla 2).

De los pacientes con AR, 40 fueron positivos y 13 fue-



**Química Clínica**

**Snibe Biossays 240**

240 test/hora con lavador  
90 pos. de muestra y brazo agitador  
90 pos. de react. (sistema abierto)



**Medio Interno**

**H-900**

Analizador de Electrolitos  
Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> Ca<sup>2+</sup> Li<sup>+</sup> Mg<sup>2+</sup>

**Techno Medica Gastat 700**

Sistemas de pH y Gases en Sangre Multiparamétrico con Lact, Glu, tBili, Co-oximetría y Control de Calidad Automático



Software de Laboratorio

**Hematología**

**DYMIND 帝迈**

**DH-36**  
3 Diff. solo 2 reactivos

**DF-52**  
5 Diff. 60 T/hora.

**DH-76**  
5 Diff. 80 T/hora cargador p/60 muestras

(54 11) 4754-2168 - [www.avan.net.ar](http://www.avan.net.ar) - [ventas@avan.net.ar](mailto:ventas@avan.net.ar)

Padre M. Ashkar N°688 (ex Monteagudo) CP.1672 Gral. San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Tabla 2. Positividad y concentración de anticuerpos en los pacientes con artritis reumatoide, con otras.

Grupo	Anti-CCP 2+			Anti-CCP 3+			FR +		
	Nº	%	C (U/mL)	Nº	%	C (U/mL)	Nº	%	C (U/mL)
AR Total	49	48,5	874,7 * (305,3- 950,0)	48	47,5	261,3* (284,8-174,3)	61	55,4	121,7* (60,0-483,3)
AR temprana	12	36,4	891,4 (551,8-1124,3)	11	33,3	316,1 (267,2-337,2)	16	48,5	181,3 (75,0-501,2)
AR establecida	37	54,4	552,5 (146,6-958,8)	37	54,4	277,1 (169,9-331,9)	45	66,2	108,1 (60,0-483,3)
Otras enfermedades	-	-	-	7	12,1	31,5 (23,3-71,9)	13	22,4	31,5 (23,3-71,9)
Individuos sanos	2	4,7	37,5 (34,7-40,3)	1	2,4	20,1 (0)	2	4,7	38,8 (21,8-55,8)

N: Número de positivos al valor de corte establecido (30 U/mL para anti-CCP2 y 20 U/mL para anti-CCP3 y FR). AR: Artritis reumatoide. C: Mediana de la concentración (rangos). Anti-CCP 2: Antipéptidos citrulinados de segunda generación.

Anti-CCP3: Antipéptidos citrulinados de tercera generación. FR: Factor reumatoide. Otras enfermedades: Enfermedades reumáticas e inflamatorias diferentes a AR. Individuos sanos: donantes de sangre del Banco de Sangre Provincial de La Habana.

\*Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con AR y los pacientes con otras enfermedades e individuos sanos que presentaron positividad de autoanticuerpos, mediante la prueba U de Mann Whitney, (P<0,05).

Tabla 3. Positividad de anticuerpos en pacientes con Artritis reumatoide.

Ensayos	Número de positivos
FR+ Anti-CCP2 + Anti-CCP3+	40
FR+ Anti-CCP2 - Anti-CCP3-	11
FR- Anti-CCP2 - Anti-CCP3-	13
FR+ Anti-CCP2-	15
FR+ Anti-CCP3-	17
FR- Anti-CCP2+	3
FR- Anti-CCP3+	4
FR- Anti-CCP2 -	13
FR- Anti-CCP3-	13

FR: Factor reumatoide. Anti-CCP2: Antipéptidos citrulinados de segunda generación. Anti-CCP3: Antipéptidos citrulinados de tercera generación.

ron negativos por los tres métodos. De los pacientes positivos de FR, 15 no presentaron anticuerpos anti-CCP2 y 17 no presentaron anticuerpos anti-CCP3 (Tabla 3).

En los pacientes negativos de FR se observaron anticuerpos anti-CCP2 en 3 de ellos y anti-CCP3 en 4 pacientes (Tabla 3).

En la tabla 4, se observan los valores de sensibilidad y especificidad a diferentes valores de corte de los ensayos estudiados. Cuando se fija la especificidad a 98%, la sensibilidad obtenida para el ensayo anti-CCP2 (48,5%) fue similar al ensayo anti-CCP3 (47,5%) y superior a la obtenida para el FR (40,3%). El mejor balance de sensibilidad y especificidad, determinado mediante el IY, se obtuvo en el caso del ensayo anti-CCP2 y FR a los valores de corte recomendados por el fabricante. En el ensayo anti-CCP3 se obtiene el mayor IY utilizando un valor de corte superior al recomendado (40 U/mL). Cuando se utilizan los ensayos anti-CCP2 y FR, se obtiene el mayor valor de IY además de aumentar la especificidad diagnóstica a 100%.

El área bajo la curva de las curvas ROC para el ensayo anti-CCP2 fue superior a las obtenidas para el ensayo anti-CCP3 y para el FR. (Figura).

Se observó asociación entre la positividad de proteína C reactiva y la presencia de FR ( $p=0,0001$ ,  $OR=6,4$ ; IC 95%; [2,5-16,8]), anticuerpos anti-CCP2 ( $p=0,0001$ ,  $OR=5,3$ ; IC 95%; [2,2-12,9]) y anticuerpos anti-CCP3 ( $p=0,0005$ ,  $OR=4,6$ ; IC 95%; [1,9-11,4]). Todos los autoanticuerpos mostraron correlación entre ellos y con

# STANDARD™ F

## ANALIZADORES DE INMUNOENSAYO POR FLUORESCENCIA



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

Serie	F100	F200	F2400
<b>Imagen</b>			
<b>Método de ensayo</b>	Inmunoensayo de fluorescencia		
<b>Análisis</b>	Test cuantitativo y cualitativo		
<b>Capacidad de Test</b>	1 prueba a la vez	1 prueba a la vez	70 pruebas por hora
<b>Modo sólo lectura</b>	Disponible	Disponible	No Disponible
<b>Fuente de alimentación</b>	Adaptador CA / CC o baterías (AA x 4)	Adaptador CA / CC	Cable de alimentación (SMPS adaptado)
<b>Pantalla</b>	LCD clásica	Pantalla táctil color de 7"	Pantalla táctil color de 10"
<b>Impresora</b>	Externa	incorporada	incorporada
<b>Conectividad LIS / HIS</b>	Bluetooth clasico	- HL7 v2.6 (PCD-01) - POCT1-A	-HL7 v2.6 (PCD-01) -POCT1-A
<b>Puertos USB</b>	Disponible	Disponible	Disponible
<b>Auto-ID</b>	Código de barras 2D	Código de barras 2D	Código de barras 2D
<b>Dimensiones (mm)</b>	105 x 135 x 100	200 x 240 x 205	510 x 566 x 297
<b>Accesorios</b>	Impresora térmica	Mouse / teclado Escáner de código de barras	Mouse / teclado. Escáner de código de barras
<b>Peso</b>	0,7 kg	2,5 kg	20,0 kg

Tabla 4 Parámetros de evaluación diagnóstica de los ensayos de determinación de anticuerpos en pacientes cubanos con artritis reumatoide.

Ensayo	VC (U/mL)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Índice Youden
Anti-CCP2	10	53,5	90,1	84,4	65,9	0,44
	20	50,5	94,1	89,5	65,5	0,45
	30*	48,5	98,0	96,1	65,7	0,47
Anti-CCP3	20	47,5	92,4	85,7	63,7	0,40
	30	46,5	96,0	92,2	64,2	0,43
	40*	47,5	98,0	96,2	65,1	0,46
FR	10	73,3	39,6	54,9	59,7	0,13
	20	60,4	85,2	80,3	68,3	0,46
	30	53,3	89,1	83,1	65,7	0,43
	70*	40,3	98,0	95,4	62,3	0,39
Anti-CCP2 y Anti-CCP3	30 - 40**	39,6	100	100	62,4	0,40
Anti-CCP2 y FR	30 - 20**	45,5	100	100	64,7	0,58
Anti-CCP3 y FR	40 - 20**	40,6	99,0	97,6	62,5	0,40
Anti-CCP2 o Anti-CCP3	30 - 40**	52,2	96,0	93,0	66,9	0,42
Anti-CCP2 o FR	30 - 20**	63,4	83,2	79,0	69,4	0,47
Anti-CCP3 o FR	40 - 20**	63,4	84,2	80,0	69,7	0,48

VC: Valor de corte. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. FR: Factor reumatoide.

Anti-CCP2: Antipéptidos citrulinados de segunda generación. Anti-CCP3: Antipéptidos citrulinados de tercera generación.

\*Valor de corte correspondiente a la especificidad de 98%.

\*\*Valor de corte seleccionado en el estudio de sensibilidad/especificidad.

la VSG (Tabla 5). Los anticuerpos anti-CCP2 no mostraron correlación con el DAS 28.

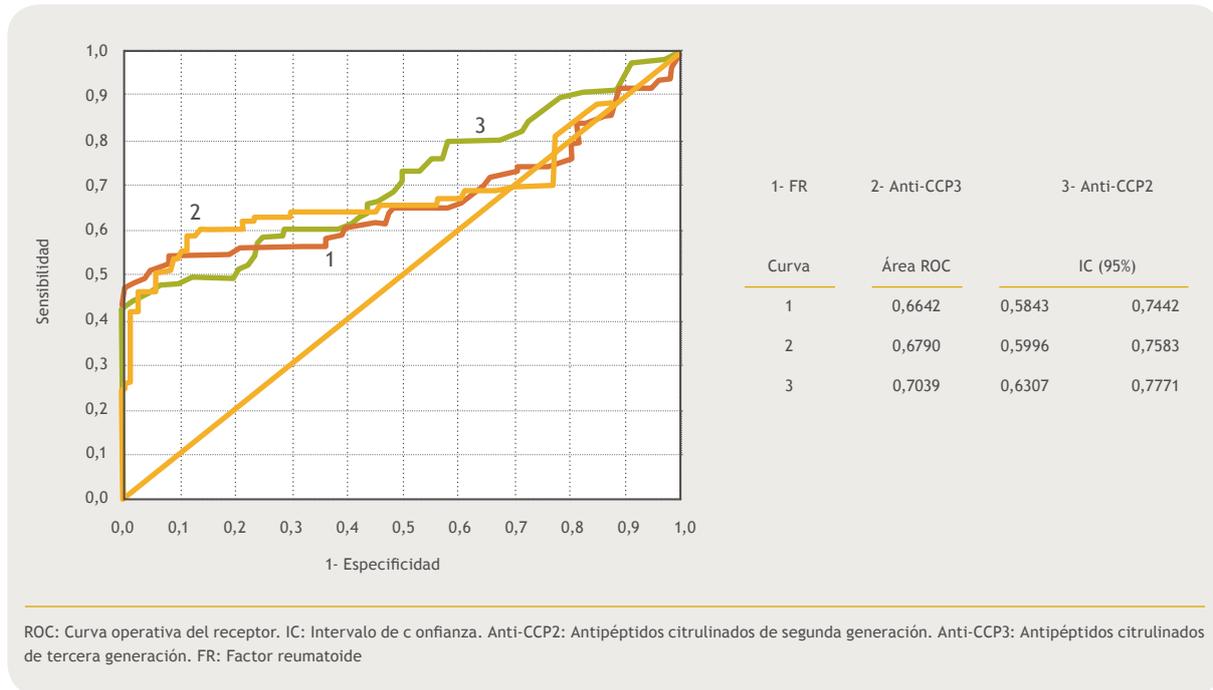
## Discusión

Los anticuerpos anti-PC han adquirido una gran importancia por su implicación en la patogenia de la AR4) y este hallazgo ha permitido el desarrollo de diversos inmunoensayos. Aunque la determinación de anticuerpos anti-PC fueron incluidos como criterio para la clasificación de la enfermedad,<sup>12</sup> no existen

especificaciones sobre cuál ensayo utilizar y los resultados pueden diferir entre un ensayo y otro, así como en cada población estudiada. Es importante en la práctica clínica interpretar los resultados de un ensayo, así como comprender las diferentes especificidades antigénicas que se utilizan.

El ensayo más estudiado para la determinación de anticuerpos anti-PC ha sido el anti-CCP2 y se ha evidenciado su utilidad diagnóstica en diferentes poblaciones.

Figura. Curvas ROC de los ensayos de determinación de anticuerpos en pacientes cubanos con artritis reumatoide.





## LA SOLUCIÓN EN HEMATOLOGÍA



**ORPHÉE MYTHIC 22 AL**  
Total Automático 5 DIFF + Bioseguridad



**ORPHÉE MYTHIC 22 OT**  
5 DIFF + Sistema Tubo Abierto



**ORPHÉE MYTHIC 18**  
3 DIFF + Sistema Tubo Abierto

REACTIVOS  
ORIGINALES ORPHÉE





Venezuela 3755. Villa Martelli, B1603BTM Bs. As. Argentina | Tel. +54 11 4709 7700  
info@instrumental-b.com.ar | www.instrumental-b.com.ar



**Tabla 5** Correlación entre las concentraciones de anticuerpos y los indicadores de actividad de la enfermedad de los pacientes con artritis reumatoide

	Anti-CCP2 (r; p)	Anti-CCP3 (r; p)	FR (r; p)	DAS 28 (r; p)
VSG	0,2385; p=0,016*	0,2261; p=0,023*	0,3494; p=0,000*	0,5539; p=0,000*
Anti-CCP2		0,7391; p=0,000*	0,3086; p=0,002*	0,1909; p=0,056
Anti-CCP3			0,4154; p=0,000*	0,2277; p=0,022*
FR				0,2627; p=0,008*

Anti-CCP 2: Antipéptidos citrulinados de segunda generación. Anti-CCP3: Antipéptidos citrulinados de tercera generación. FR: Factor reumatoide.  
DAS 28: Índice de actividad basado en 28 articulaciones. VSG: Velocidad de sedimentación globular. r: Coeficiente de correlación. p: Significación estadística.  
\*Correlación para p<0,05

La presencia de anticuerpos anti-CCP2 observada en pacientes con AR en otros países de Latinoamérica varía entre 48 y 85%.<sup>7,15,16</sup> La frecuencia obtenida en este estudio en pacientes cubanos con esta enfermedad, se encuentra en los límites inferiores de este rango (Tabla 2).

Sin embargo, la frecuencia obtenida para FR en los pacientes cubanos con AR fue similar a los de otros estudios que utilizan ELISA (Tabla 2). Se han reportado frecuencias de positividad de este ensayo alrededor de 50% en otros países de Latinoamérica.<sup>15,16,17</sup> Kokuina y col. describieron en pacientes cubanos con AR una frecuencia superior de FR (84% en AR establecida y 67% en AR temprana), utilizando el ensayo inmunturbidimétrico.<sup>18</sup> La menor especificidad de este ensayo con respecto al ELISA conlleva a tener falsos positivos.

En este estudio el hecho de que 11 pacientes de los 90 estudiados sean positivos de FR y negativos de anticuerpos anti-PC (Tabla 3), demuestra que a pesar de las ventajas de los ensayos de determinación de anticuerpos anti-PC, todavía existe una proporción de pacientes negativos en este método que son positivos para el FR, aunque la especificidad sea mucho menor para el FR.

Para el ensayo anti-CCP2 el rango en Latinoamérica varía tanto para la sensibilidad diagnóstica en la AR (61,8-97,6%) como para la especificidad (52,5-

97,0%).<sup>7,15,19,20</sup> En este estudio se obtuvo una menor sensibilidad y, por tanto, un mayor número de pacientes con la enfermedad que no son diagnosticados por ese método (Tabla 4). No obstante, la especificidad observada fue mayor en comparación con otros países, lo que demuestra la calidad diagnóstica de este ensayo en la discriminación de pacientes con AR y otras enfermedades.

Existen más de seis ensayos disponibles para la determinación de anti-CCP2, los cuales tienen diferencias en su eficacia para el diagnóstico de la AR, ya que, aunque generalmente se utiliza el mismo antígeno, existen variaciones en los reactivos y materiales que forman parte del inmunoensayo.<sup>8</sup> Independientemente de esto pueden existir variaciones en la presencia de estos anticuerpos en diferentes poblaciones debido a factores genéticos, medioambientales como el hábito de fumar, el estrés oxidativo entre otros, además de influencias debidas a características demográficas y clínicas de los pacientes y controles incluidos en el estudio.<sup>9</sup> Se ha demostrado un vínculo entre la AR asociada a la presencia de haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad como el DR4\*0401, conocido como epítotope compartido y la producción de anticuerpos anti-PC.<sup>21</sup> Esto conlleva a diferencias en las sensibilidades de los ensayos cuando se estudian diferentes poblaciones. Otra razón importante para estas diferencias es la selección de los pacientes y la clasificación de la enfermedad en AR temprana y AR establecida.<sup>9</sup>

# ELITE InGenius

## PCR Real Time

### Totalmente Automatizado

#### ♥ Patógenos de trasplante

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

#### 🏠 Infecciones Resistencia a Antibióticos

- MRSA/SA
  - S. aureus
  - mecA/mecC
- C. difficile
  - Toxin A
  - Toxin B
- CRE 21
  - KPC
  - IMP, VIM, NDM
  - OXA
- ESBL
  - CTX-M-1,15
  - CTX-M-9,14
- Colistin Resistance
  - mcr1
  - mcr2

#### 🗨 Meningitis

- Viral panel 1
  - HSV1
  - HSV2
  - VZV
- Viral panel 2
  - Enterovirus
  - Parechovirus
  - Adenovirus
- Bacterial panel
  - N. meningitidis
  - S. pneumoniae
  - H. influenzae

#### 👤 Infecciones Respiratorias

- Viral panel
  - Flu A
  - Flu B
  - RSV
- Bacterial panel
  - C. pneumoniae
  - M. pneumoniae
  - Legionella pn.
- MTB + Resistance
  - MTB complex
  - Rifampicin resistance
  - Isoniazid resistance

#### 💧 Onco-Hematológicas

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

#### ♂ Enfermedades de transmisión sexual

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

#### 👤 Gastro-Intestinal Infection

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

## MICROSCOPIOS

**BM-700**



**BM-190**



**BM-117**

 **BOECO**  
Germany  
Representantes Exclusivos

Facebook: norces  
info@norces.com  
www.norces.com

En muchos trabajos en Latinoamérica, no se realizan estudios estratificados, lo cual hace difícil realizar la comparación entre diferentes poblaciones. Una de las características más importante de este ensayo es su especificidad y en los estudios estratificados se determina la sensibilidad fijando la especificidad a 98% o más en el mismo grupo de pacientes, y de esta manera evaluar cómo se compromete la sensibilidad y la eficiencia diagnóstica del ensayo.

En estudios estratificados se han obtenido sensibilidades entre 57 y 80,4% para anti-CCP2, entre 58 y 79% para anti-CCP3 y entre 16,3 y 48,4% para el FR.<sup>8</sup> Las sensibilidades obtenidas en este estudio fijando la especificidad a 98% fueron inferiores a las reportadas para los ensayos anti-PC (Tabla 4).

La mejor eficacia diagnóstica obtenida mediante el análisis de las curvas ROC se obtuvo para el ensayo anti-CCP2.

Se demostró que cuando se utiliza el FR en combinación con el ensayo anti-CCP2 aumenta la eficacia diagnóstica (Tabla 4), lo cual concuerda con los resultados obtenidos por otros investigadores.<sup>8</sup> En estudios recientes realizados en Brasil se observó una mejoría en el ensayo anti-CCP2 con respecto al anti-CCP3, ya que no se observó en pacientes con otras enfermedades reumáticas o antiinflamatorias, tal como ocurre en este estudio (Tabla 2).<sup>15</sup> Otras investigaciones han encontrado una sensibilidad ligeramente inferior del ensayo anti-CCP3.<sup>8,9</sup>

Los ensayos anti-PC y FR IgM son capaces de orientar acerca de la severidad de la enfermedad ya que mostraron una buena asociación con la proteína C reactiva y correlación con la VSG (Tabla 5), similar a los resultados obtenidos por otros autores.<sup>17</sup> Solamente el ensayo anti-CCP2 no mostró correlación con el DAS 28, como principal indicador clínico de la actividad de la enfermedad.

La realización de estudios de cohorte que permita evaluar la severidad de la enfermedad con el tiempo de tratamiento, permitirá un mejor análisis de la utilidad de estos anticuerpos en la evaluación de la actividad clínica y el pronóstico de la enfermedad, lo cual constituye una limitación de esta investigación.

Los resultados obtenidos en este trabajo contribuyen a la incorporación de la determinación de anticuerpos anti-CCP2, en conjunto con el FR al diagnóstico de pacientes cubanos con AR. No obstante, la variación en las características diagnósticas de los ensayos anti-PC, confirma la necesidad de que otros centros realicen esta evaluación en un mayor número de pacientes con AR, para evitar el riesgo de errores en el diagnóstico y el empleo de tratamientos innecesarios.

## Conclusiones

La determinación de anticuerpos anti-CCP2 tiene mayor eficacia diagnóstica en los pacientes cubanos con AR, que la determinación de anticuerpos anti-CCP3 y FR, con una elevada especificidad diagnóstica y una adecuada discriminación entre los pacientes con AR y pacientes con otras enfermedades reumáticas e inflamatorias.

La determinación de FR IgM mediante ELISA permite la identificación de pacientes seronegativos de anticuerpos anti-PC, por lo que si se utilizan ambos inmunoensayos, se observa una mejoría en el diagnóstico de pacientes cubanos con AR.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8va ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015.
2. Arnett FC, Bloch DA. The American Rheumatism association 1987. Revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 1988; 31:315-23.

3. Arana V, Ku R, Canul J, Chan Zapata I, Torres J. Importancia clínica de los anticuerpos péptidos cíclicos citrulinados en el diagnóstico de la artritis reumatoide. Rev Iberoamericana Cienc [Internet]. 2015 Mar [consultado: 18/01/2018]; 2(2):119-132. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/275583893\\_Importancia\\_clinica\\_de\\_los\\_anticuerpos\\_peptidos\\_ciclicos\\_citrulinados\\_en\\_el\\_diagnostico\\_de\\_la\\_artritis\\_reumatoide](https://www.researchgate.net/publication/275583893_Importancia_clinica_de_los_anticuerpos_peptidos_ciclicos_citrulinados_en_el_diagnostico_de_la_artritis_reumatoide)

4. Cornillet M, Sebbag M, Verrouil E, Magyar A, Babos F, Ruysen-Witrand A. The fibrin-derived citrullinated peptide  $\beta$ 60-74Cit60,72,74 bears the major ACPA epitope recognised by the rheumatoid arthritis-specific anticitrullinated fibrinogen autoantibodies and anti-CCP2 antibodies. Ann Rheum Dis. 2014. 73(6):1246-52.

5. Van Steendam K, Tilleman K, Deforce D. The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2011 Jan[consultado: 15/03/2018]; 50(5):830-837. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21278075/>

6. Gavrila BI, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? J Med Life [Internet]. 2016 Apr [consultado: 8/02/2018];9(2):144-148. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863504/>



# INNO-LiPA™ HPV

## Genotipificación Extra II

En la actualidad el cáncer cervical es la cuarta causa de muerte para mujeres y si es tratado a tiempo, puede ser prevenido. Ahora Fujirebio ofrece una herramienta de detección innovadora, rápida, fácil y NO INVASIVA.



ACTUALIZACIÓN BIOMARCADORES Septiembre 2018

### La primera prueba de orina

Identifica simultáneamente hasta 32 genotipos de HPV en muestras de orina auto recolectadas.  
El estudio del VPH en muestras cervicales y muestras de la primera micción de orina analizadas en paralelo, dio como resultado una concordancia mayor al 95%.

SE ESTIMA QUE LAS MUESTRAS DE ORINA AUTO RECOLECTADAS SE CONVIERTAN EN PARTE DE LOS PROGRAMAS DE DETECCIÓN, SEGUIMIENTO POST VACUNACIÓN Y ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.

INNO-LiPA™ HPV GENOTIPIFICACIÓN EXTRA II puede jugar un papel importante en:

- ▶ El uso de un método estandarizado de recolección y almacenamiento de orina es importante para garantizar una buena calidad y una cantidad suficiente de ADN extraído.<sup>1,9</sup>
- ▶ La evaluación de los ensayos de vacunación y seguimiento del impacto de la vacunación contra el VPH (seguimiento posterior a la vacunación).<sup>1</sup>
- ▶ Estudios epidemiológicos para investigar la prevalencia y distribución de los tipos de VPH.<sup>10</sup>
- ▶ Estudios de la historia natural de la infección por VPH a nivel de tipo específico.<sup>11</sup>

El dispositivo Colli-Pee® está especialmente diseñado para la recolección de la primera muestra de orina al capturar los primeros 20 ml de manera más eficiente y con menos esfuerzo por parte del usuario.

"Fujirebio, más de 50 años ofreciendo las mejores pruebas confirmatorias"

Para mayor información consulte a su representante local, escribanos a [contacto.latam@fujirebio.com](mailto:contacto.latam@fujirebio.com) o marque al siguiente número de teléfono +52 1 (55) 6696 5453





7. Díaz-Toscano ML, Olivas-Flores EM, Zavaleta-uñiz SA, Gámez-Nava JI, Cardona-Muñoz EG, Ponce-Guarneros M. Comparison of two assays to determine anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis in relation to other chronic inflammatory rheumatic diseases: assaying anti-modified citrullinated vimentin antibodies adds value to second-generation anticitrullinated cyclic peptides testing. *Biomed Res Intl* [Internet]. 2014 [consultado:18/11/2016]. Disponible en: <https://static.pubmed.gov/portal/portal3rc.fcgi/4179591/img/3977009>
8. Demoruelle M, Parish M, Derber L, Kolfenbach J, Hughes-Austin J, Weisman M. Anti-cyclic citrullinated peptide assays differ in subjects at elevated risk for rheumatoid arthritis and subjects with established disease. *Arthritis Rheum* . 2013; 65(9):2243-52.
9. Szekanecz Z, Szab'o Z, Zeher M, Soós L, Dankó K, Horváth I. Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population. *Immunologic Research* [Internet]. 2013 Jul [consultado: 10/01/2018];56(2-3):439-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8425-8>
10. Soroush M, Mahoudi M, Akhlagh M. Determination of specificity and sensitivity of rheumatoid factor and anti CCP tests in patients with RA in private clinic in Tehran, Iran. *Biomed Pharmacol J* [Internet]. 2016 [consultado: 18/02/ 2018];9(2):775-80. Disponible en: <http://biomedpharmajournal.org/?p=7820>
11. Koga T, Okada A, Fukuda T, Hidaka T, Ishii T, Ueki Y, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies are the strongest predictor of clinically relevant radiographic progression in rheumatoid arthritis patients achieving remission or low disease activity: A post hoc analysis of a nationwide cohort in Japan. *PLoS ONE* [Internet]. 2017[consultado: 12/01/2018];12(5):26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432072/?report=reader>
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* . 2010;62:2569-81.
13. Mathsson L, Fountain DL, Cadwell KK, Madrigal AM, Gallo G, Poorafshar M. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide assays in diagnosing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Experim Rheumatol* [Internet]. 2018 [consultado: 8/01/2018];36(1):144-52. Disponible en: <http://www.clinexprheumatol.org/pubmed/find-pii.asp?pii=29185968>
14. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* [Internet]. 2013 Nov; [consultado: 6/01/2018];310(20):2191-2194. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2013.281053>
15. Henrique da Mota LM, Neto LL, Pereira IA, Burlingame R, Menard H, Laurindo IM. Autoantibodies in early rheumatoid arthritis-Brasília cohort- results of a three-year serial analysis. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2011 [consultado: 7/02/2018];51(6):558-571. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n6/en\\_v51n6a04.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n6/en_v51n6a04.pdf)
16. Haye MJ, Retamozo S, Vettorazzi L, Peano N, Díaz PE, Castaños MS. Anticuerpo anticitrulina y manifestaciones extra articulares en artritis reumatoidea. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2013[consultado: 18/9/2017]; 73(1):21-25 . Disponible en: <http://docplayer.es/12160189-Articulo-original-medicina-buenos-aires-2013-73-21-25.html>
17. González-López L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Flores-Chávez A, Salazar-Paramo M, Nava A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin (Anti-MCV). Relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. [Internet]. 2014 [consultado:1/10/2017]; [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/536050>
18. Kokuina H, Chico A, Carballar L, Gutiérrez A, Soto J, Estévez M. Factor reumatoide: asociación con la erosión radiológica y con la actividad de la artritis reumatoide. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2008 [consultado: 18/12/2017];47(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232008000300004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000300004)
19. González M, Rueda J, González H, Salcedo M. Utilidad diagnóstica del anticuerpo antipeptido cíclico citrulinado como prueba diagnóstica en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. [Internet]. 2013 Jan [consultado: 8/02/2018];20(1):9-18. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232013000100002](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232013000100002)
20. González M, Rueda J, González H, Cantora E. Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2016 [consultado: 8/02/2018];23(3):148-154. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v23n3/v23n3a02.pdf>
21. Wagner C, Sokolove J, Lahey L, Bengtsson C, Saevarsdottir S, Alfredsson L. Identification of anticitrullinated protein antibody reactivity in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 'shared epitope' alleles. *Ann Rheum Dis* . 2015; 74:579-86. ♦

## ANEXO

CRITERIOS ESTABLECIDOS POR EL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AR (1988)

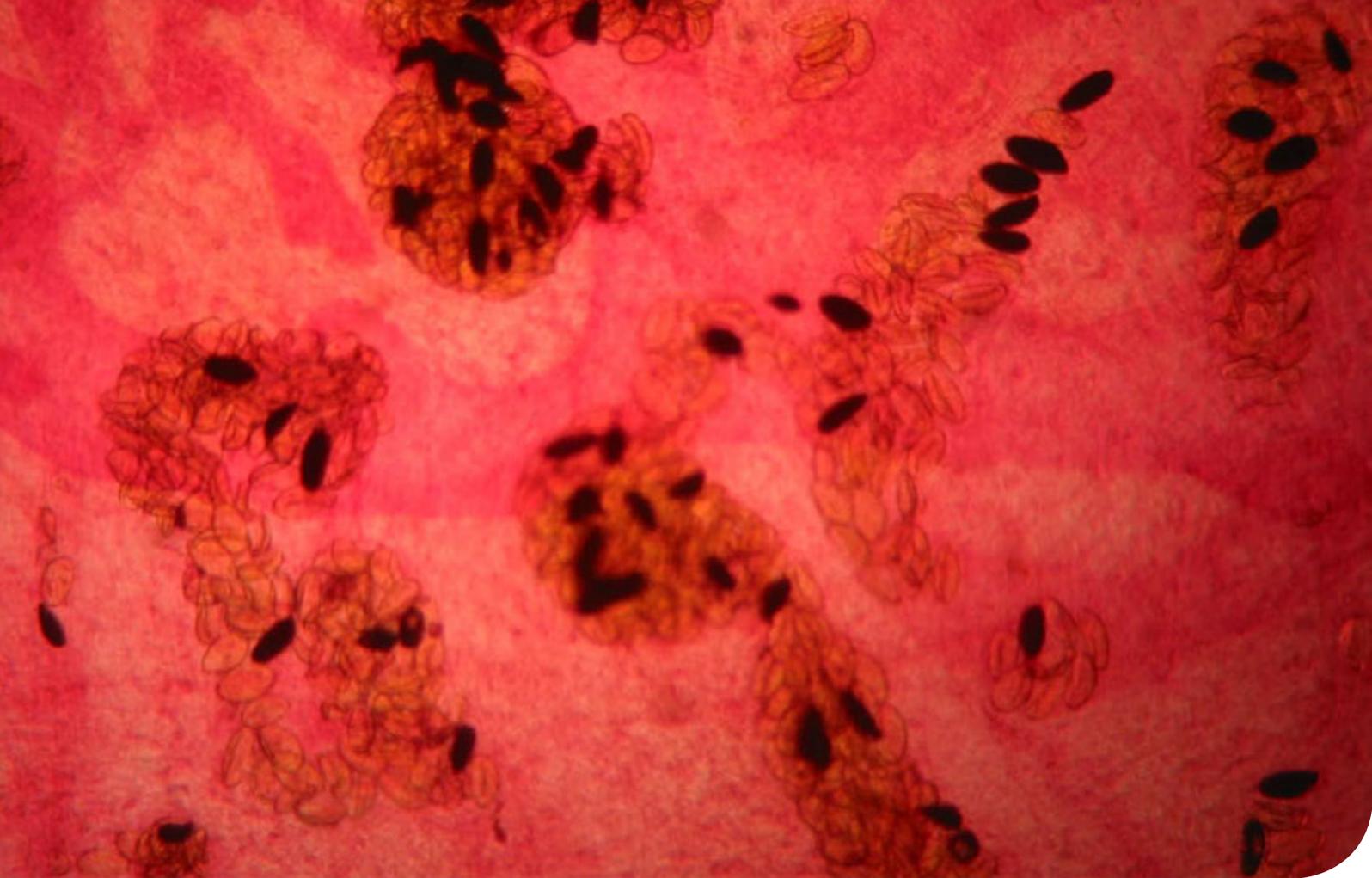
CRITERIO	DESCRIPCIÓN
Rigidez matutina.	Rigidez matutina articular que dura al menos una hora.
Artritis de 3 o más grupos articulares.	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico.
Artritis de las articulaciones de la mano.	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpo falángicas, interfalángicas proximales).
Artritis simétrica.	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
Nódulos reumatoides.	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.
Factor reumatoide positivo en suero.	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior a 5%.
Alteraciones radiológicas.	Alteraciones radiológicas típicas de AR en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas.

Los pacientes que cumplen  $\geq 4$  criterios son clasificados como AR. Los criterios 1-4 han de estar presentes al menos durante 6 semanas. Los 14 grupos articulares a tener en cuenta en el criterio núm 2 son: interfalángicas proximales, metacarpo falángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarso falángicas.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Contribución de autoría:** Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons



Bioquímica Molecular

# Anticuerpos de Cadena Única de Alpaca para la detección de Antígenos de Fasciola Hepatica

Teresa Barreto<sup>1,a</sup>, Yenisey Alfonso<sup>1,b</sup>, Pierre Lafaye<sup>2,c</sup>, María del Pilar García Lázaro<sup>1,d</sup>, L. Agueda Pérez<sup>1,e</sup>,  
Patricia Herrera-Velít<sup>1,f</sup>, Jose R. Espinoza<sup>1,g</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Biotecnología Molecular, Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Plateforme d'Ingénierie des Anticorps, Institut Pasteur. Paris, Francia.

<sup>a</sup> Bióloga, magister en Bioquímica;

<sup>b</sup> bioquímica, doctor en Ciencias;

<sup>c</sup> farmacéutico, PhD en Bioquímica;

<sup>d</sup> bióloga;

<sup>e</sup> bióloga;

<sup>f</sup> bióloga, PhD en Inmunología;

<sup>g</sup> biólogo, PhD en Genética molecular

Recibido: 04/09/2018 Aprobado: 28/11/2018 En línea: 21/12/2018

**Correspondencia:** Dr. Jose R. Espinoza Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Dirección: Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima 31, Perú. Email: jose.espinoza@upch.pe

## Resumen

**Objetivo.** Producir anticuerpos recombinantes de cadena única de alpaca que se unan con alta afinidad y especificidad al antígeno excretado-secretado (ES) de *Fasciola Hepatica* para el desarrollo de tecnologías nuevas de diagnóstico de fascioliasis humana y animal.

**Materiales y métodos.** Se ha construido una genoteca de ADN de los dominios variables de anticuerpos de cadena única pesada, conocidos como VHH, a partir de células mononucleares de sangre periférica de una alpaca inmunizada con el antígeno ES de *F. hepática*. La genoteca fue tamizada con el antígeno ES por despliegue diferencial de fagos (phage display), seleccionando diez VHH que se unen específicamente a ES. El VHH anti ES fue clonado en un vector de expresión, la proteína recombinante (VHH-ES1) de 15,3 kDa fue producida por fermentación en *E. coli* y purificada a homogeneidad por cromatografía de afinidad. La unión del VHH-ES1 al antígeno ES fue evaluada por ELISA usando VHHES1 como anticuerpo de captura, antisuero policlonal anti-ES de conejo y conjugado anti IgG de conejo con peroxidasa de rábano.

**Resultados.** Se ha identificado y producido un VHH-ES1 recombinante que se une al antígeno ES (VHH-ES1) que correspondía a un anticuerpo de la subclase IgG2 de bisagra larga. La unión del anticuerpo VHH-ES1 al antígeno muestra linealidad respecto a la concentración de ES en el rango de 50-5000 ng/mL y el valor límite de detección del antígeno está en el rango de 30-170 ng/mL de ES ( $R^2=0,99$ ).

**Conclusión.** El VHH-ES1 se une con afinidad y especificidad al antígeno ES de *F. hepática* y es un anticuerpo promisorio a evaluar para el desarrollo de nuevas tecnologías de diagnóstico de fascioliasis.

**Palabras clave:** Anticuerpos de Dominio Único; Fascioliasis; Anticuerpos; Camelidos del Nuevo Mundo; Perú (fuente DeCS BIREME).

## Abstract

**Objectives.** To produce recombinant single-chain antibodies from alpaca that will bind to the excreted-secreted (ES) *Fasciola Hepatica* antigen with high affinity and specificity, so as to develop new diagnostic technologies of human and animal fascioliasis.

**Materials and Methods.** A gene bank of DNA of the variable dominions of heavy single-chain antibodies (VHH) has been created, based on mononuclear cells of peripheral blood of an alpaca immunized with the ES antigen of *F. hepática*. The gene bank was screened with

the ES antigen by differential phage display, selecting ten VHH that bind specifically to ES. The anti-ES VHH was cloned in an expression vector, the recombinant protein (VHH-ES1) of 15.3 kDa was produced by fermentation in *E. coli* and purified to homogeneity by affinity chromatography. The binding of VHH-ES1 to the ES antigen was evaluated by ELISA using VHH-ES1 as capture antibody, polyclonal anti-ES serum of rabbit and conjugated rabbit anti IgG with radish peroxidase.

**Results.** A VHH that binds to the ES antigen (VHH-ES1) has been identified through differential phage display and produced by fermentation in *E. coli*; this corresponds to an antibody of the long-hinge IgG2 subclass. The binding of the VHH-ES1 antibody to the antigen shows linearity with respect to the concentration of ES in the 50-5,000 ng/mL range and the limit of detection value of the antigen is in the 30-170 ng/mL range of ES ( $R^2=0.99$ ).

**Conclusions.** The VHH-ES1 binds with affinity and specificity to the ES antigen of *F. hepática* and is a promissory antibody to be assessed for the development of new fascioliasis diagnostic technologies.

**Keywords:** Single-Domain Antibodies; Fascioliasis; Antibodies; Camelids, New World; Peru (source MeSH NLM).

## Introducción

A nivel mundial, se estima que existen entre 5-17 millones de personas con fascioliasis; la infección es endémica en las zonas rurales de países como Perú, Bolivia, Ecuador, Irán, Georgia, Vietnam, Egipto, entre otros (1); donde, debido a las condiciones inadecuadas de provisión de agua, salubridad, educación y pobreza, el parásito no es contenido en su ciclo natural en animales herbívoros, logrando infectar a los humanos (2).

A pesar que la fascioliasis es un problema de salud pública y de sanidad animal (3), las innovaciones de nuevos agentes para el control y tratamiento de la infección son limitadas, lo cual contribuye a que la fascioliasis sea una enfermedad desatendida (2). El desarrollo de nuevas tecnologías de diagnóstico de la fascioliasis humana y animal requiere de la identificación de nuevas moléculas que se unan a antígenos marcadores de la infección para el desarrollo de tecnologías de diagnóstico sencillas de bajo costo y aplicables en las zonas rurales pobres que son endémicas para la infección.

Hasta el momento las moléculas usadas para la detección de antígenos de *Fasciola Hepatica* en diferentes formatos de diagnóstico son los anticuerpos monoclonales de ratón; no obstante, los dominios variables de los anticuerpos de cadena única de la alpaca (VHH) tienen la capacidad de

**LA ELECCIÓN DE HOY, QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO**

*La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos*

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

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

Na+ K+ Cl- Ca++ Li+

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

Comuníquese con nosotros:  
 + 54 11 4709 7707

**Diestro**  
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

unirse a los antígenos de los patógenos <sup>(4,5)</sup>, y son un recurso biotecnológico promisorio para la generación de nuevas moléculas para el diagnóstico de la fascioliasis <sup>(6)</sup>; ya que pueden ser clonados y expresados en *E. coli* conservando la capacidad de unirse a los antígenos con alta afinidad, especificidad, estabilidad y rendimiento <sup>(6)</sup>, características ventajosas para el desarrollo de tecnologías de diagnóstico de bajo costo y realizables en el campo.

Este estudio tiene como objetivo identificar y producir VHHs que se unan al antígeno de excretado-secretado (ES) de *F. hepática* con alta afinidad y especificidad para el desarrollo de tecnologías nuevas de diagnóstico de la fascioliasis humana y animal.

## Materiales y Métodos

### ES-ELISA DE ALPACAS

Se añadió 300 µl de ES, preparado <sup>(7)</sup>, en buffer carbonato bicarbonato pH 9,6 por pozo de microplacas (IMMULON 4 <sup>HBX</sup> Dynex Technologies, INC, USA) e incubó a 4°C toda la noche. Las placas fueron lavadas cinco veces por cinco minutos con PBS-T (PBS 1X, 0,05% Tween 20), bloqueadas con 2% BSA por una hora a 37°C y lavadas. Se añadió 100 µL de suero diluido en PBS-T, 2% BSA, y se incubó a 37°C por una hora. Luego de cinco lavados se añadió 100 µL de proteína A peroxidasa en PBS-T, 2% BSA, y se incubó una hora a 37°C. Se añadió 100 µL de tetrametilbenzidina (TMB. KPL, USA) y se incubó por diez minutos a temperatura ambiente. La reacción

### Mensajes Clave

**Motivación para realizar el estudio.** La fascioliasis es una zoonosis parasitaria de distribución mundial. La infección humana es un problema de salud pública porque es endémica en las zonas rurales pobres con prevalencias altas en niños. Se requiere de métodos de diagnóstico sensibles y específicos de la infección en el campo.

**Principales hallazgos.** Se ha identificado un anticuerpo de cadena única recombinante contra excretado-secretado denominado VHHES1 que se une el antígeno excretado-secretado del agente infeccioso causante de la fascioliasis y muestra características que ameritan su evaluación y desarrollo como una prueba diagnóstica de la infección humana.

**Implicancias.** La fascioliasis humana es considerada como una enfermedad desatendida, por lo que recibe muy poca atención en el desarrollo de mejoras en el diagnóstico de esta infección. El anticuerpo de alpaca VHH-ES1 puede ser una herramienta que permita el diagnóstico temprano de la fascioliasis en las zonas endémicas para proveer el tratamiento e implementar medidas de control.



## BC-6800

### Hematología de calidad

- 5 poblaciones
- Alta velocidad de procesamiento
- Medición de **reticulocitos** y **eritrocitos** nucleados
- Capacidad para 100 tubos de muestra en simultáneo
- Tecnología SF CUBE
- Principio de medición: impedancia, marcaje fluorescente

fue detenida con 50  $\mu$ L de 2M H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup>. Se determinó A450 en un lector de ELISA (Biotek, USA). El punto de corte de la prueba es A450 = 0,165 <sup>(7)</sup>.

#### INMUNIZACIÓN CON ES DE LA ALPACA

Una alpaca fue inmunizada con 400  $\mu$ g de ES con adyuvante completo de Freund en la primera inmunización y refuerzos con 500  $\mu$ g y 700  $\mu$ g de ES con adyuvante incompleto de Freund (Sigma-Aldrich, USA).

#### PREPARACIÓN DE ARN TOTAL DE CÉLULAS BLANCAS DE ALPACA

Se colectaron muestras de sangre de la alpaca inmunizada con ES en tubos Vacutainer con EDTA. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, sigla del inglés peripheral blood mononuclear cell) fueron separadas por centrifugación en Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich, USA) y lavadas con solución Hanks (Sigma-Aldrich, USA). El conteo celular se realizó en una cámara Neubauer. Las células (3x10<sup>6</sup>) fueron suspendidas en 0,75 mL Trizol LS (Invitrogen) y almacenadas a -80°C. El ARN fue purificado con el kit Qiamp RNA blood, cuantificado por A260 en NanoDrop 100 (ThermoScientific), y visualizado en electroforesis en geles 1% agarosa, 0,5 X TBE con bromuro de etidio.

#### CONSTRUCCIÓN DE LA BIBLIOTECA DE cADN

El ADN fue sintetizado a partir del ARN extraído de PBMC usando oligo(dT) como cebador de poly(A)<sup>+</sup> ARN. La biblioteca de cADN de VHH fue construida amplificando los VHH a partir del cADN con el cebador común ALVHHBgl (5'-GAGCCTAGCCGGCKCAGKTGCAGCTCGTGAGTCNGG-3'), específico para el FR1-bisagra corta; ALVHHR1Not (5'-TTGCGCCGCTGGGTCTTCGCTGTGGTGCG-3') y específico para FR1-bisagra larga ALVHHR2Not (5'-TTGCGCCGCTGTGGT-TTTGGTGTCTTGGG-3') (8). 1,2  $\mu$ g de pHEN2 fue digerido con 10 U de NotI (Fermentas) a 37°C y con 10 U de SfiI (Fermentas) a 50°C. El vector pHEN2/NotI/ SfiI y los VHH amplificados fueron purificados en geles de 1,5% agarosa con el kit Qiaquick (Gel Extraction kit, Qiagen). Se digirió 400 ng de los productos VHH amplificado con 20 U de NotI y 20 U de BglI (Fermentas) a 37°C O/N y purificado en geles de 1,5% agarosa. La ligación procedió con 80 ng de inserto y 40 ng pHEN2/NotI/SfiI en 20  $\mu$ L buffer y 400 U de T4 ADN Ligasa a 16°C durante 12 horas. Se electroporó E. coli TG1 en cubetas de 0,1 cm, pulso de 1,8 kV, 25  $\mu$ F, 200  $\Omega$ , se suspendió en 250  $\mu$ L 2xYT a 37°C por una hora y fueron plaqueadas en 2xYTAG (ampicilina 100  $\mu$ g/mL, 2% Glucosa) a 37°C toda la noche.

#### PHAGE DISPLAY DE LA BIBLIOTECA DE ADN VHH ANTI ES

La biblioteca de cADN VHH anti-ES en pHEN2 (1x10<sup>7</sup>ufc/mL) <sup>(9)</sup> fue expandida fermentando 3x10<sup>8</sup> bacterias en 100 mL de 2YTAG (100  $\mu$ g/mL ampicilina, 1% glucosa) a 37°C en agitación hasta alcanzar 1x10<sup>10</sup> bacterias. El cultivo fue infectado con 100  $\mu$ L de fago helper M13K07 (New England Biolabs, 1x10<sup>13</sup> fagos/mL) incubada 30 minutos en reposo y 30 minutos con agitación a 150 rpm a 37°C; luego el cultivo fue centrifugado a 4500 rpm por diez minutos. El precipitado solubilizado en 100 mL de 2YTA, Kan (50 $\mu$ g/mL), 1 mM IPTG y fermentó a 30°C en agitación 150 rpm por 16 horas. El cultivo fue centrifugado a 8000 rpm a 4°C, el sobrenadante disuelto en 20 mL 20% PEG 2,5M NaCl y mantenido en hielo por dos horas. Luego se centrifugó a 8000 rpm por diez minutos a 4°C y el precipitado disuelto en 40 mL H<sub>2</sub>O, se añadió 8 mL 20% PEG 2,5M NaCl y se centrifugó a 8000 rpm por diez minutos a 4°C. Los fagos fueron suspendidos en 2 mL 1X PBS, centrifugados a 15 000 rpm por un minuto a 4°C y el sobrenadante almacenado a 4°C.

#### SELECCIÓN DE FAGOS VHH ANTI ES

Se inoculó una colonia en 25 mL de 2YT y se incubó a 150 rpm, 37°C hasta A<sub>600</sub> 0,5. Se agregó 40  $\mu$ g de ES en inmunotubo (Nunc Maxisorp, ThermoFisher Scientific, SA) e incubó a 4°C por 16 horas. El inmunotubo se lavó seis veces con PBS-T, tres veces con PBS y se bloqueó con 2% leche descremada por 30 minutos a temperatura ambiente. La segunda ronda de selección se usó Odissey-Licor (1/2 en PBS) y la tercera ronda se utilizó BSA 2%, descartando la solución bloqueadora. Se añadió 1 mL de fagos con agitación durante una hora a temperatura ambiente. La segunda selección se incubó 45 minutos y la tercera por 30 minutos. Los fagos se eluyeron con 1 mL de 100 mM trietanolamina por cinco minutos a temperatura ambiente y se añadió 0,5 mL 1M Tris-HCl pH 7,5. Se añadió 10 mL de E. coli TG1 a 37°C sin agitación y 30 minutos a 150 rpm. Se hicieron diluciones en 100  $\mu$ L del cultivo, desde 10<sup>-1</sup> hasta 10<sup>-5</sup> y se sembró en 2YTGA. El resto se centrifugó, se disolvió en 2 mL de medio 2YT, se sembró en una placa 24x24 con 2YTGA e incubó a 37°C toda la noche. Las bacterias fueron cosechadas y colocadas en 5 mL 2YTA. Se colocó 30  $\mu$ L en 100 mL de medio 2YTAG para proseguir con el rescate y el resto se criopreservó en DMSO al 8% a -80°C.

#### EXPRESIÓN DE FAGOS VHH ANTI ES

Se picaron colonias al azar y se sembraron en placas de 96 pozos (Costar 3799) en 200  $\mu$ L de 2YTAG, y se incubó a 37°C toda la noche en agitación. Se tomó 3  $\mu$ L de cada cultivo para sembrar en 200  $\mu$ L 2YTAG, placas de 96 pozos de 2,2 mL (Abgene AB-0661). Las placas fueron incubadas a 37°C hasta al-

# Nuestro UNIVERSO

TDR-X60  
mindray



evidence  
INVESTIGATOR  
RANDOX



VirClia  
vircell



Alegria  
ORGENTEC

ba bioars

Idylla  
BIOCARTIS



Theia-i  
Magnis



Triage  
QUIDEL



SARA  
DIA. PRO



Omlipo  
GOLSITE



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



canzar la fase logarítmica. Se realizó la infección con 100  $\mu\text{L}$  de fago helper M13K07 ( $1 \times 10^{11}$  ufp/mL). Las células centrifugadas a 4500 rpm por cinco minutos y suspendidas en 500  $\mu\text{L}$  de 2YTAK+IPTG 1mM por pozo. Las placas fueron incubadas a 30°C a 150 rpm toda la noche, centrifugadas a 4500 rpm por cinco minutos a 4°C y guardadas a 4°C.

#### TAMIZAJE DE FAGOS VHH POR ELISA

Se fijaron placas Maxisorp con 100  $\mu\text{L}$  ES (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) en PBS a 4°C toda la noche. Las placas fueron lavadas cinco veces con PBS-T y bloqueadas con 100  $\mu\text{L}$  de 0,5% gelatina en PBS-T (PBSTG) por una hora a 37°C. Las placas fueron lavadas y se colocó 20  $\mu\text{L}$  de sobrenadante de cultivo en 80  $\mu\text{L}$  PBSTG, las placas fueron incubadas 1,5 h a 37°C. Luego de cinco lavados con PBS-T, se adicionó 100  $\mu\text{L}$  del anti MSIgG-HRP (Abcam) 1/1000 en PBSTG e incubadas a 37°C por una hora. Luego de lavados se adicionó 100  $\mu\text{L}$  de anti M13 g8p 1/1000 en PBSTG e incubó a 37°C por una hora; se volvió a lavar y se añadió 100  $\mu\text{L}$  de TMB e incubó por diez minutos a temperatura ambiente. La reacción fue detenida con 50  $\mu\text{L}$  de 3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Se realizó la lectura a  $A_{450\text{nm}}$  en el espectrofotómetro (Biotek, USA). Los clones reactivos a ES y poco reactivos al antígeno no relacionado fueron amplificados por PCR con los cebadores M13-40 y Myc-TAG y las secuencias fueron analizadas con Clustal W.

#### EXPRESIÓN DE VHH ANTI ES RECOMBINANTE EN pET22b+

1,2  $\mu\text{g}$  del producto del VHH anti ES amplificada por PCR con cebadores VHHNcol-NotI de los fagémidos P3BC3 y P3BC12 y 2  $\mu\text{g}$  plásmido pET22b+ fueron digeridos con Ncol y NotI (New England Biolabs) a 37°C y purificado (Wizard SV PCR purification kit). La ligación procedió con 200 ng pET22b+, 100 ng de inserto y 400 U de T4 ADN ligasa (NEB) a 16°C por 17 horas. La reacción fue precipitada con etanol y solubilizada en 5  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se electroporó E. coli BL21 a 1.8KV en cubeta de 0,1 cm. Las transformantes seleccionadas en placas LB con ampicilina (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y las colonias positivas cultivadas en 3 mL LB amp a 37°C toda la noche. Luego centrifugadas a 5000 rpm por diez minutos, el precipitado suspendido en 1 mL de LB amp. 30  $\mu\text{L}$  de cultivo se añadió a 3 mL de LB amp por dos horas a 37°C e inducida con 1mM IPTG por dos horas a 37°C. Las células fueron centrifugadas a 7650 g por 30 minutos a 4°C. El sobrenadante fue analizado por SDS- 15% PAGE y los VHH anti ES recombinantes purificados por cromatografía de afinidad Ni-Agarosa.

#### VHH ANTI-ES ELISA INDIRECTO

500 ng ES en PBS fue fijado en placas Maxisorp a 4°C toda

la noche, luego lavadas cinco veces con PBS-T y bloqueadas con 2% BSA en PBS-T por una hora a 37°C. Se realizó cinco lavados con PBS-T. Se añadió 1-2  $\mu\text{g}$  de VHH-ES1 en 100  $\mu\text{L}$  PBS 2% BSA e incubadas una hora a 37°C. Luego de lavados con PBS-T, se añadió 100  $\mu\text{L}$  (1/2000) Penta His HRP conjugate (Qiagen, USA), 2% BSA e incubadas una hora a 37°C, lavadas con PBS-T. Se añadió 100  $\mu\text{L}$  de TMB e incubó por diez minutos a temperatura ambiente en oscuridad. La reacción fue detenida con 50  $\mu\text{L}$  de 2M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .  $A_{450}$  se determinaron en un lector de ELISA (Biotek, USA).

#### VHH ELISA CAPTURA DE ANTÍGENO ES

Se añadió 100  $\mu\text{L}$  del anticuerpo de captura VHH-ES1 (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) a microplacas Maxisorp e incubó toda la noche a 4°C en buffer carbonato-bicarbonato. Se realizó cinco lavados con 200  $\mu\text{L}$  del buffer de lavado (PBS-Tween 0,05%) y cinco minutos de incubación en cada lavado. Se añadió 200  $\mu\text{L}$  del buffer de bloqueo (PBS-Tween 0.05%- BSA 5%), e incubó a 37°C por una hora y se lavó como fue descrito. Se agregó 100  $\mu\text{L}$  de ES en concentraciones de 0, 50, 200, 1000 y 5000 ng/mL por pozo, se incubó a 37°C por una hora, y se lavó cinco veces con 30 segundos de incubación cada paso. Se añadió 100  $\mu\text{L}$  del anticuerpo de policlonal de conejo anti-ES (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) incubando por una hora a 37°C y luego se lavó cinco veces con 30 segundos de incubación. Se añadió 100  $\mu\text{L}$  (1/30 000) del conjugado anti-rabbit-HRP (KPL, USA) e incubó a 37°C por una hora. Se lavó cinco veces con 30 segundos de incubación. Se añadió 100  $\mu\text{L}$  de TMB e incubó cinco minutos en oscuridad, Se agregó 50  $\mu\text{L}$  de 3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  para detener la reacción. Los valores de  $A_{450}$  se estimaron en un lector de ELISA (Biotek, USA).

#### ANÁLISIS DE DATOS

Microsoft Excel® se usó para analizar datos de ELISA, las secuencias de ADN fueron alineadas con el software Clustal W, analizadas con el programa NCBI/Blast y la estructura secundaria de VHH modelada con SwissModel.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio (código 61578) fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Las alpacas estuvieron bajo seguimiento de un médico veterinario.

## Resultados

Los niveles de IgG circulantes anti-ES basales fueron de  $A_{450}$  de 0,112 y 0,063 para la alpaca control e inmunizada respectiva-

# Dengue - Zika Chikungunya

---

## Dengue

**BIO-RAD**

- **Platelia Dengue NS1Ag**  
ELISA x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**  
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests
- **MultiSure Dengue IgG, IgA, IgM y NS1Ag**  
Inmunocromatografía – Test Rápido x 20 tests



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



---

## Zika

- **Zika IgM Captura**  
ELISA x 96 tests
- **DPP Zika IgM /IgG**  
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests



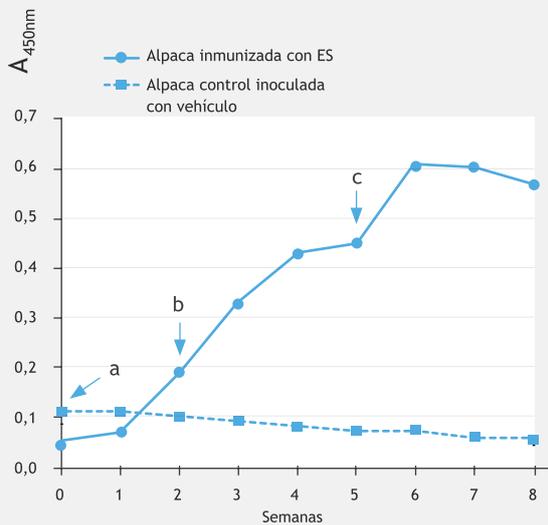
---

## Chikungunya

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



**Figura 1. Respuesta inmune humoral de la alpaca inoculada con excretado-secretado (ES).**



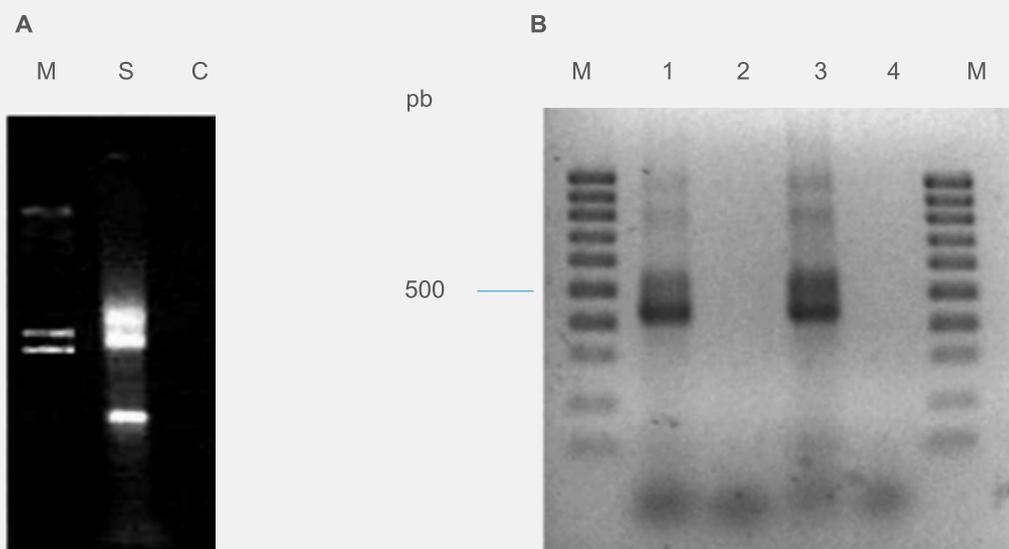
La producción de anticuerpos de tipo IgG fue monitoreada mediante ESE-LISA. a) Primera inmunización con ES y adyuvante completo de Freund, b) Inoculación del primer refuerzo de ES con adyuvante incompleto de Freund (AIF), c) Inoculación del segundo refuerzo de ES con AIF.

Niveles crecientes de IgG anti-ES se observaron a partir de la segunda semana posinmunización, elevándose  $A_{450}$  0,455 después del segundo refuerzo. En la alpaca control se mantuvieron negativos durante el periodo de inmunización (Figura 1). Después del segundo refuerzo se colectaron  $5 \times 10^7$  células blancas, de las que se obtuvo 41  $\mu\text{g}$  de ARN total (ratio A260/280 de 2); el ARN no presentó degradación y mostraba las bandas características ARN total (Figura 2A). A partir del ARN se sintetizó ADN resultando en productos de amplificación de 400 bp característico de los VHH (Figura 2B).

El ADN de los VHH fue amplificado y clonado en el vector pHEN2 y transformados en *E. coli* TG1 obteniéndose  $1,2 \times 10^6$  colonias transformantes, los auto-ligados representaban el 0,06% de los transformantes. Se realizó transformaciones seriadas para escalar la biblioteca de ADN a  $5 \times 10^7$  transformantes.

La selección de VHH anti ES de la biblioteca se realizó por despliegue diferencial de fagos con ES (Tabla 1). Los fagos obtenidos en cada ciclo de selección disminuyeron ligeramente en el P2 y luego aumentó en P3 y P4. Completados los ciclos P2, P3 se analizaron 384 clones por ES-ELISA indirecto, seleccionando 37 positivos que unen ES, los cuales fueron nuevamente analizados con ES-ELISA, obteniéndose diez clones positivos que no mostraban reacción cruzada con un antígeno no relacionado: P3AC2, P3AF7, P3AH7, P3AH10, P3BA12, P3BC3, P3BC12, P3BE7, P3BE9,

**Figura 2. Amplificación de las secuencias de los anticuerpos de cadena única: A. Extracción de ARN total de PBMC, alpaca inmunizada con excretado-secretado. ARN total de muestras de sangre de la alpaca inmunizada (S) y del control (C), Marcador *l*Hind III (M). B. Carriles uno y tres, productos de PCR VHH FR1-Hinge corto (AIVHHBglI, y AIVHH-R1 NotI) y FR1-Hinge largo (AIVHHBglI y AIVHH-R2 NotI). Carriles dos y cuatro controles negativos.**





# II Congreso Científico Profesional de Bioquímica

Un Punto de Encuentro y Proyección

**5 al 7 de Junio de 2019**  
Córdoba, República Argentina

Ejes temáticos del Congreso de Córdoba

Salud

Laboratorio Forense y Toxicología

Tecnología de los Alimentos

Química del Ambiente

Bioquímica Veterinaria

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

P3BF, los cuales fueron amplificados por PCR y secuenciados, resultando que los diez clones eran VHH idénticos, derivados de un anticuerpo de las subclase IgG2 de bisagra larga y mostraban las regiones FR1, FR2 FR3, CDR1, CDR2 y CDR3 características de los VHHs de camélidos (Figura 3A). La regiones de reconocimiento al epítipo del antígenos CDR1 tiene ocho aminoácidos, CDR2 ocho aminoácidos y CDR3 20 aminoácidos en una estructura secundaria con la correspondiente tres horquillas de las regiones de reconocimiento del antígeno y las regionesandamio FR1, FR2, FR3 (Figura 3B).

El ADN del VHH anti-ES fue subclonado en el vector de expre-

sión pET22b+ y la proteína recombinante VHH-ES1 (PM 15,3 kDa) fue producida en E. coli BL21 y purificada por cromatografía de afinidad (Figura 4). Ensayos de ELISA indirecto mostraron que la unión del VHH-ES1 a ES es de alta afinidad detectándose los valores de A<sub>450</sub> de 0,311 ±0,08 y 0,726 ±0,027 para uno y dos µg de ES respectivamente, mientras que el control A<sub>450</sub> de 0,175 ±0,08; y específica ya que era desplazada por competencia con un policlonal anti-ES de conejo (datos no mostrados).

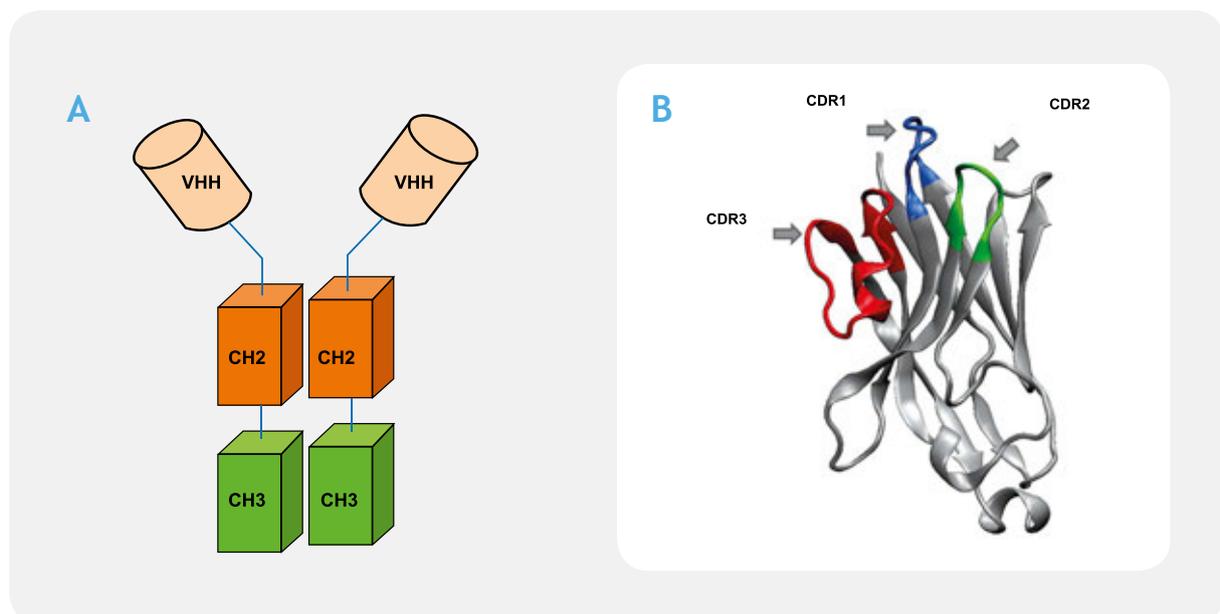
Los ensayos de ELISA de captura se realizaron usando VHH-ES1 como anticuerpo de captura, un policlonal anti- ES de conejo como antígeno secundario y con diferentes concentraciones de

Tabla 1. Ciclos de selección con antígeno excretado-secretado de Anticuerpo de cadena única de la alpaca anti ES por despliegue diferencial de fagos (phage display).

Ciclo	Agente bloqueante	Tiempo de incubación con el antígeno	Número de lavados con PBS-T / tiempo	Cantidad de fagos (material de partida)*	Cantidad de fagos (selección específica)
P1	Leche 2%	1 h	10x / 1 min	3x10 <sup>11</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
P2	Licor 1/4	45 min	6x, 2x / 15 min	1,25x10 <sup>11</sup>	8x10 <sup>6</sup>
P3	BSA 2%	30 min	6x, 1x / 1 h	ND	1,96x10 <sup>7</sup>
P4	Gelatina 0,5%	30 min	6x, 1x / 1 h	ND	3x10 <sup>9</sup>

\*Determinado por espectrofotometría 1 OD<sub>268nm</sub> = 5x10<sup>12</sup> (1) | h: hora; min: minuto; ND: no determinado.

Figura 3. Modelamiento de los dominios variables de los anticuerpos de cadena única de la alpaca (VHH) - antígeno excretado secretado 1 (ES1): A. Esquema de regiones de los anticuerpos de cadena única pesada de la alpaca con la región constante con los dominios CH2, CH3, bisagra y los dominios variables VHH. B. Modelamiento de la proteína recombinante VHH-ES1, mostrando las regiones CDR1, CDR2 y CDR3.



ES (0, 50, 200, 1000 y 5000 ng/mL) en PBS y en un grupo de sueros humanos control. La inmunoreactividad determinada por  $A_{450}$  se ajustaba a linealidad en el rango de concentraciones de 50-5000 ng/mL de ES ( $R^2=0,99$ ). El límite de detección de ES en PBS fue de 31,11 ng/mL y en el grupo de sueros el valor fue 171,92 ng/mL (Tabla 2, Figura 5A, Figura 5B).

### Discusión

Con el objetivo de contar con nuevas moléculas para el desarrollo de pruebas de diagnóstico de fascioliasis usando anticuerpos de cadena única de alpacas, se han sintetizado genotecas de cADN de VHH ( $1 \times 10^7$  clones) para seleccionar VHH que se unen específicamente al antígeno ES de *F. hepática* por despliegue diferencial de fagos. Esta estrategia se ha aplicado en otros agentes infecciosos (10,11,12). La genoteca de cADN de VHH tiene una alta representación de los anticuerpos de cadena única de los grupos IgG2 e IgG3 ( $5 \times 10^7$  clones) derivados del ARN de células blancas de una alpaca inmunizada con ES. Sin embargo, el tamizaje por despliegue diferencial de fagos con ES rescató 10 VHH de secuencias idénticas de la clase de anticuerpos IgG2 de bisagra larga. Lo que sugiere que el VHH reconoce un epítipo de una proteína antigénica componente de ES. La estructura secundaria modelada de la secuencia VHH-ES1 (Figura 3) revela que tiene un alto grado de homología con los VHH de alpaca (13).

El principal hallazgo del estudio es el anticuerpo VHH-ES1 que se une al antígeno ES con alta afinidad y especificidad. Los resultados del ELISA indirecto muestran que VHH-ES1 se une al antígeno en relación lineal con la concentración de ES. Ensayos de ELISA de captura con VHH-ES1 muestra que los valores de límite de detección están en el rango de 30-170 ng/mL de ES, lo que sugiere su uso potencial en la detección del antígeno en muestras biológicas. El ELISA de captura es el formato idóneo para el desarrollo y validación de tecnologías de detección de coproantígenos o antígenos circulantes en pacientes infectados con *F. hepática* como se aplican los monoclonales ES70 (14) y MM3 (15) en la detección de coproantígenos para el diagnóstico de fascioliasis.

Los valores límites de detección de VHH-ES1 son menores a los reportados para los mAbs anti-ES ES70 (14,16) y MM3 (15,16) (5-15 ng/mL) (14,15), que podría considerarse una limitación a ser resuelta en el desarrollo de la tecnología de diagnóstico. Hay que tener en cuenta que ES es un antígeno de composición compleja que tiene al menos 60 diferentes polipéptidos (18,19) del parásito y del hospedero que perturban los ensayos de la determinación de la sensibilidad y especificidad de unión al antígeno; no se conoce el antígeno al que se une VHH-ES1, pero se puede identificar con técnicas de purificación por afinidad y secuenciamiento del antígeno purificado.



**Fast Track** 

DIAGNOSTICS

A Siemens Healthineers Company

**NUEVO KITS IVD PARA DIAGNÓSTICO POR PCR EN TIEMPO REAL PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

  
INFECCIONES RESPIRATORIAS

  
GASTRO ENTERITIS

  
TRANSMISIÓN SEXUAL

  
INFECCIONES PEDIÁTRICAS

  
INFECCIONES OCULARES

  
HEPATITIS

  
INMUNO SUPRESIÓN

  
MENINGITIS

  
FIEBRES TROPICALES

- Validación con numerosos métodos de extracción
- Compatible con la mayoría de las plataformas de qPCR

- Presentaciones por 32 y 64 reacciones
- Formato Multiplex y Liofilizado
- Mismos protocolos de ciclado para todos los kits





ISO 9001:2018 Management System  
www.tuv.com ID 9105021490

Estomba 964 | C1427COV CABA  
Buenos Aires | Argentina  
Tel: 54 11 4859 5300  
ventas@tecnolab.com.ar  
[tecnolab.com.ar](http://tecnolab.com.ar)

Figura 4. Anticuerpo de cadena única de la alpaca (VHH) - antígeno excretado secretado 1 (ES1) purificado por cromatografía de afinidad en columnas de Ni-agarosa: i) Lisado crudo de *E. coli*; ii) VHH-ES1. SDS- 15% geles de poliacrilamida, tinción azul de Coomassie.

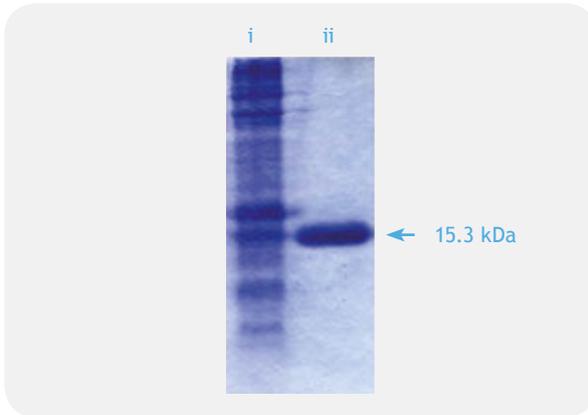
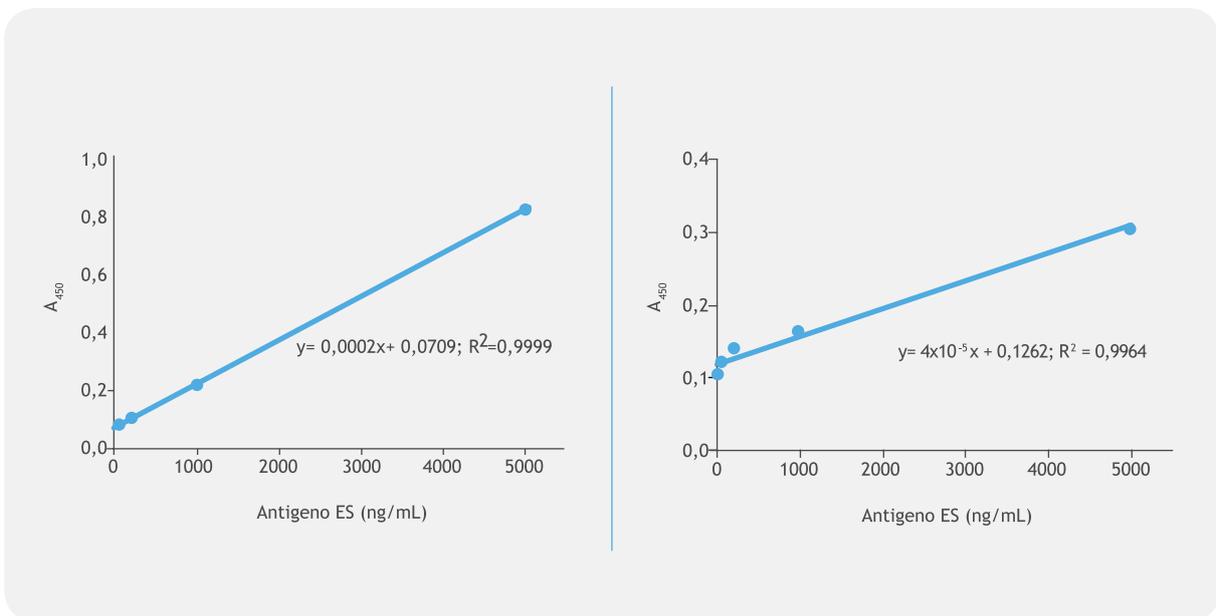


Tabla 2. Dominios variables de los anticuerpos de cadena única mediante ELISA de captura del antígeno excretado-secretado en PBS y grupo de sueros.

Antígeno excretado-secretado 1 (ng/mL)	PBS *OD <sub>450</sub> (DE)	Grupo de sueros *OD <sub>450</sub> (DE)
0	0,077 (0,001)	0,106 (0,009)
50	0,079 (0,004)	0,122 (0,008)
200	0,105 (0,001)	0,139 (0,023)
1000	0,217 (0,018)	0,164 (0,005)
5000	0,828 (0,018)	0,306 (0,018)

\*Valor promedio de absorbancia determinado por espectrofotometría | a 450 nm (OD450) | DE: desviación estándar | PBS: Tampón fostato salino

Figura 5. Correlación lineal de los valores de A<sub>450</sub> y la concentración del antígeno excretado-secretado, medido por ELISA de captura con los dominios variables de los anticuerpos de cadena única de la alpaca (VHH) y antígeno excretado-secretado 1 (ES1): A) ES en PBS, B) ES en un grupo de sueros. Los valores experimentales fueron ajustados por regresión lineal (R<sup>2</sup>=0,99).



Los VHH son más estables y tienen menores costos de producción que los mAbs<sup>(17)</sup>, constituyen una alternativa ventajosa para el desarrollo de métodos de diagnóstico<sup>(6)</sup> de aplicación en zonas endémicas de fascioliasis, ya que las técnicas de diagnóstico que usan mAbs son costosas y tienen baja estabilidad por ser muy lábiles<sup>(17)</sup>.

En conclusión, se ha generado un fragmento recombinante

de un anticuerpo de cadena única de alpaca IgG2 denominado VHH-ES1, que es una proteína recombinante de 15,3 kDa que se une con alta afinidad al antígeno ES de *F. hepatica*. VHH-ES1 es una nueva biomolécula promisorio para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico de fascioliasis basado en la detección de coproantígenos o antígenos circulantes en humanos y animales infectados con *F. hepatica*.



# Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

## CHORUS TRIO



- 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	Glialin-B
ENA-6-S	Deaminated Gliadin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Gliadin
SS-A	Preptide -A
SS-B	ITg-A
Sci-70	ITg-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
Glialin-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.



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

**Agradecimientos:** Dr. J. Rodriguez, E. Gushiken por el modelamiento del VHH-ES1. El vector pHEN2 fue donado por el Dr. D. Baty y Dr. D. Kastelic (Protein Biotechnology Group, Babraham Bioscience Technologies, UK). TB realizó una estadia en el Instituto Pasteur, Francia bajo la supervisión del Dr. P. Lafaye.

**Contribuciones de los autores:** JRE ha concebido el presente estudio, ha participado en el diseño experimental, el análisis, la interpretación de datos, ha preparado el manuscrito, realizado la revisión crítica del manuscrito y la aprobación de su versión final.

TB, YA, MPGL, PL, LAP realizaron los experimentos, interpretaron los resultados, participaron en la revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final. PHV ha realizado la revisión crítica de resultados, participado en la redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

**Fuentes de financiamiento:** El trabajo fue financiado por el Programa Nacional de Innovación para la Competitividad y Productividad (Innóvate Perú), contrato 123-FIN-CyT-IA-2013, «Generación de anticuerpos de dominio-único de alpacas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas». YA recibió financiamiento por el proyecto Postdoctoral FONDECYT «Generación de Anticuerpos de dominio único de alpacas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas», EF- 015-2013

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación del presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mas Coma S, Valero MA, Bargues MD. Fasciola, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control. *Adv Parasitol.* 2009;69:41-146. doi: 10.1016/S0065-308X(09)69002-3.
- Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(9):e300. doi: 10.1371/journal.pntd.0000300.
- Espinoza JR, Terashima A, Herrera-Velitz P, Marcos LA. Fasciolosis humana y animal en el Perú: impacto en la economía de las zonas endémicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2010;27(4):604-12. doi: http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2010.274.1535.
- Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Mulydermans S, Robinson G, Hammers C, Bajyana E, et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature.* 1993;363(6428):446-8.
- Nguyen VK, Desmyter A, Muyldermans S. Functional heavy-chain antibodies in Camelidae. *Adv Immunol.* 2001;79:261-96.
- Muyldermans S. Nanobodies: natural single-domain antibodies. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:775-97. doi: 10.1146/annurev-biochem-063011-092449.
- Neyra V, Chavarry, Espinoza JR. Cysteine proteinases Fas1 and Fas2 are diagnostic markers for Fasciola hepatica infection in alpacas (Lama pacos). *Vet Parasitol.* 2002;105(1):21-32.
- Maass DR, Sepulveda J, Pernthaner A, Shoemaker CB. Alpaca (Lama pacos) as a convenient source of recombinant camelid heavy chain antibodies (VHHs). *J Immunol Methods.* 2007;324(1-2):13-25. doi: 10.1016/j.jim.2007.04.008.
- Kastelic D, Frkovic-Grazio S, Baty D, Truan G, Komel R, Pompon D. A singlestep procedure of recombinant library construction for the selection of efficiently produced llama VH binders directed against cancer markers. *J Immunol Methods.* 2009;350(1-2):54-62. doi: 10.1016/j.jim.2009.08.016.
- Deckers N, Saerens D, Kanobana K, Conrath K, Victor B, Wernery U et al. Nanobodies, a promising tool for species-specific diagnosis of Taenia solium cysticercosis. *International journal for parasitology.* 2009;39(5):625-33.
- Sallam MA. Anti-Schistosoma singledomain antibody-nanoparticles conjugate: A novel tool for diagnostic and therapeutic applications [Tesis Doctoral]. El Cairo: School of Sciences and Engineering, The American University in Cairo; 2012.
- Fernandes CF, Pereira SDS, Luiz MB, Zuliani JP, Furtado GP, Stabeli RG. Camelid Single-Domain Antibodies as an Alternative to Overcome Challenges Related to the Prevention, Detection, and Control of Neglected Tropical Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:653. doi: 10.3389/fimmu.2017.00653.
- Vu KB, Ghahroudi MA, Wyns L, Muyldermans S. Comparison of llama VH sequences from conventional and heavy chain antibodies. *Mol Immunol.* 1997;34(16-17):1121-31.
- Espino AM, Finlay CM. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detection of excretory secretory antigens in humans with fascioliasis. *J Clin Microbiol.* 1994;32(1):190-3.
- Ubeira FM, Muiño L, Valero MA, Periago MV, Pérez-Crespo I, Mezo M, et al. MM3- ELISA detection of Fasciola hepatica coproantigens in preserved human stool samples. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(1):156-62.
- Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Diagnosis of human fascioliasis by stool and blood techniques: update for the present global scenario. *Parasitology.* 2014;141(14):1918-46. doi: 10.1017/S0031182014000869.
- Van der Linden RHJ, Frenken LGJ, De Geus B, Harmsen MM, Ruuls RC, Stok W, et al. Comparison of physical chemical properties of llama VHH antibody fragments and mouse monoclonal antibodies. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1431(1):37-46.
- Jefferies JR, Campbell AM, van Rossum AJ, Barrett J, Brophy PM. Proteomic analysis of Fasciola hepatica excretory-secretory products. *Proteomics.* 2001;1(9):1128-32.
- Cordova M, Herrera P, Guerra H, Espinoza JR. Fasciola hepatica cysteine proteinases: immunodominant antigens in human fasciolosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57(6):660-6. ♦



100 años  
de protagonismo  
en la salud

12, 13 y 14  
de Junio de 2019

Centro de Convenciones Los Maderos  
Dique 1 | Puerto de Santa Fe

MESAS REDONDAS SOBRE  
PROBLEMÁTICAS DE LOS  
BIOQUÍMICOS

AVANCES TECNOLÓGICOS

CONFERENCIAS

PRESENTACIÓN DE TRABAJOS  
CIENTÍFICOS CURSOS

EXPOSICIÓN COMERCIAL

### CURSOS PRECONGRESO

INMUNOSEROLOGIA  
Dra. Liliana Roquel

BIOQUIMICA PEDIATRICA  
Dr. Nestor Litwin

IMPLEMENTANDO UN SIST. DE GESTIÓN  
DE CALIDAD EN EL LAB (C3 CUBRA)

Organizan:  
Colegio de Bioquímicos de Santa Fe 1° Circ.  
Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos

### TEMAS EN ORGANIZACIÓN

EL LABORATORIO DEL FUTURO

BIOMA

ENDOCRINOLOGIA – Cáncer de Tiroides  
Enfermedades Autoinmunes  
Disruptores Endocrinos

TOXICOLOGIA - Cannabis Medicinal

HEMATOLOGIA- Hemostasia y Trombosis

MICROBIOLOGIA -Antimicrobianos

CONTROLES DE CALIDAD EN LA  
INDUSTRIA FARMACEUTICA  
Y ALIMENTICIA

### DATOS DE CONTACTO

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

Colegio de Bioquímicos de Santa Fe 1° Circ.  
Página web: [cobisfe1.org.ar](http://cobisfe1.org.ar)  
Irigoyen Freyre 2940 – 3000- Santa Fe  
Teléfonos: 0342 4534144 Celular: 3424487362  
Mail: [bioquimicosantafe@gmail.com](mailto:bioquimicosantafe@gmail.com)

Colegio Bioquímicos Entre Ríos  
Página web: [www.biocober.com.ar](http://www.biocober.com.ar)  
España 234 – 3100 – Paraná, Entre Ríos  
Teléfono: 0343- 4318110  
Mail: [secretaria@biocober.com.ar](mailto:secretaria@biocober.com.ar)



Bioquímica Molecular

# Nefropatía asociada a mutación del gen MYH9

Mónica Furlano<sup>a,b,c</sup>, Rosa Arlandis<sup>d</sup>, María del Prado Venegas<sup>e</sup>, Silvana Novellif, Jaume Crespi<sup>g</sup>, Gemma Bullich<sup>h</sup>, Nadia Ayasreh<sup>c,h</sup>, Ángel Remacha<sup>f</sup>, Patricia Ruiz<sup>b</sup>, Laura Lorente<sup>b</sup>, José Ballarín<sup>c,i</sup>, Anna Matamala<sup>j</sup>, Elisabet Ars<sup>b,c,h</sup>, Roser Torra<sup>a,b,c</sup>,

<sup>a</sup> Enfermedades Renales Hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, España

<sup>c</sup> Universidad Autònoma de Barcelona, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España

<sup>e</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Hematología, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, Barcelona, España

<sup>h</sup> Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Fundació Puigvert, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Enfermería, Fundació Puigvert, Barcelona, España

Vol. 39. Núm. 2. Marzo - Abril 2019 páginas 111-222 DOI: 10.1016/j.nefro.2018.08.008

<https://www.revistanefrologia.com/es-nefropatia-asociada-mutacion-del-gen-articulo-S0211699518301565>

## Resumen

Las enfermedades relacionadas con mutaciones del gen MYH9 son un grupo de patologías genéticas raras. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante en donde el gen MYH9, codifica la cadena pesada de la miosina IIA no muscular que se expresa en diferentes tejidos pero especialmente en los podocitos y en las células mesangiales. Este trastorno se caracteriza por la presencia de macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas en edad juvenil o adulta. Describimos el caso de una mujer de 27 años, de raza caucásica, diagnosticada inicialmente de púrpura trombocitopénica idiopática. Tras una detallada historia familiar y el desarrollo de síntomas clínicos posteriores con afectación renal e hipoacusia, se le realizó un estudio genético que nos permitió el diagnóstico de nefropatía asociada a la mutación en el gen MYH9. Este caso destaca el retraso del diagnóstico y la utilidad del estudio genético en pacientes con enfermedades muy poco frecuentes. Se procede a la revisión de la enfermedad en este artículo.

**Palabras clave:** Nefropatía MYH9, Hipoacusia, Trombocitopenia, Síndrome de Alport, Síndrome de Epstein, Anomalía de May-Hegglin, Síndrome de Sebastián

## Abstract

MYH9 related diseases are caused by mutations in the MYH9 gene and constitute a rare group of genetic entities. Its inheritance follows an autosomal dominant pattern. The MYH9 gene, encodes the nonmuscle myosin heavy chain IIA, expressed in different tissues and especially in podocytes and mesangial cells. The disorder is characterized by the presence of macrothrombocytopenia, leukocyte inclusions and a variable risk of developing renal failure, hearing loss and early-onset cataracts. We describe the case of a 27-year-old Caucasian woman, diagnosed initially with idiopathic thrombocytopenic purpura. After a detailed family history and the appearance of renal involvement and hearing loss, genetic testing allowed to make the diagnosis of nephropathy associated with MYH9 mutation. This case is an example of the delayed diagnosis of uncommon diseases and highlights the usefulness genetic testing. A review of the disease is provided.

**Keywords:** MYH9 nephropathy, Hearing los, Thrombocytopenia, Alport syndrome, Epstein syndrome, May-Hegglin anomaly

## Introducción

Las enfermedades relacionadas con mutaciones del gen MYH9 son un grupo de patologías genéticas ultrarraras que se caracterizan por la presencia de macrotrombocitopenia, inclusiones

leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas en edad juvenil o adulta<sup>1</sup>. El Registro italiano para enfermedades asociadas a mutaciones en el gen MYH9 incluye 108 individuos afectados, lo que indica que la prevalencia del trastorno en Italia es de al menos 3: 1.000.000. Debido a que las formas leves se descubren incidentalmente y las formas graves a menudo se diagnostican erróneamente, quizás la prevalencia real sea más alta<sup>2</sup>.

Se transmite a partir de una herencia autosómica dominante, es decir que el alelo mutado es dominante sobre el normal y es suficiente una sola copia mutada para que se exprese la enfermedad, pudiendo afectar con igual probabilidad a varones y mujeres. Por lo tanto, cada individuo afecto tiene una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a su descendencia.

### Evolución histórica

El grupo de enfermedades causadas por mutación en el gen MYH9 se agrupaban en cuatro síndromes caracterizados por presentar macrotrombocitopenia asociada a otras enfermedades. Históricamente estos síndromes se correspondían con<sup>3-5</sup>:

- Anomalía de May-Hegglin.
- Síndrome de Fechtner.
- Síndrome de Epstein.
- Síndrome de Sebastian.

Tanto el síndrome de Epstein como el de Fechtner, en los que la afectación renal está presente, habían sido considerados clásicamente como variantes del síndrome de Alport<sup>6</sup>. Por otra parte, el síndrome de Sebastian y la anomalía de May-Hegglin se presentan sin afectación renal, manifestándose únicamente por la presencia de inclusiones leucocitarias y afectación ocular o auditiva.

Estos cuatro trastornos, caracterizados por trombocitopenia con plaquetas gigantes, se clasificaron en función de los aspectos morfológicos de los cuerpos tipo Döhle y las diferentes combinaciones de las otras manifestaciones de mutación en MYH9: pérdida de la audición, nefropatía glomerular y cataratas. Sin embargo, debido a que el fenotipo de una persona con una variante patogénica en MYH9 a menudo evoluciona con el tiempo, el cuadro clínico de un individuo puede cambiar con el tiempo según la aparición de un nuevo hallazgo. Además, los cuatro síndromes no definen todas las manifestaciones posibles derivadas de las variantes patogénicas heterocigotas en MYH9. Finalmente, los miembros de la misma familia pueden tener diferentes fenotipos y recibir diferentes diagnósticos dentro del espectro de enfermedades asociadas a mutaciones en el gen MYH9. Por estas razones, las patologías asociadas a MYH9 han

**AADEE**  
**μGASES**

Analizador de pH y Gases en Sangre

PRECIO PROMOCIONAL PARA EL CONGRESO DE CÓRDOBA

HGB HCO<sub>3</sub> pHstd Bstd EBp  
EBs SatO<sub>2</sub> CtO<sub>2</sub> CtCO<sub>2</sub>

Interfaz gráfica totalmente renovada

- Bajo Costo Por Determinación  
- Reactivos Individuales

RIQAS RIFA  
CERTIFIED MANAGEMENT SYSTEM  
ISO 9001 - EN ISO 13485

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

sido propuestas como una nueva entidad nosológica que incluye a todos los individuos con variantes patogénicas heterocigotas en MYH9 independientemente del aspecto de los neutrófilos y el fenotipo clínico<sup>7</sup>. Los 4 síndromes históricamente conocidos, son entidades genéticamente distintas al síndrome de Alport que era el principal diagnóstico diferencial<sup>8</sup>.

Por otra parte, los avances en la secuenciación masiva de genes, han permitido en estos últimos años el análisis de diferentes variantes a nivel intrónico e incluso polimorfismos o haplotipos de riesgo en MYH9, relacionados con la glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática, la nefropatía hipertensiva y la enfermedad renal crónica terminal tanto en diabéticos como no diabéticos<sup>9-11</sup>. En España, el estudio EPIRCE demostró que alrededor del 10% de la población presenta algún grado de enfermedad renal crónica<sup>12-14</sup> y para profundizar en el estudio de las posibles causas genéticas de cronicidad, Tavira et al. mediante el estudio español RENASTUR demostró cierta asociación entre el polimorfismo rs3752462 de MYH9 y el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica<sup>15</sup>. Apoyando estos resultados, en un estudio de casos y controles, se ha descrito la asociación del polimorfismo rs3752462 de MYH9 en pacientes con hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en China<sup>16</sup>. En modelos animales con variantes en MYH9 que alteran la estructura del citoesqueleto del podocito, también se ha observado que el estímulo con agentes secundarios como fármacos nefrotóxicos (doxorubicina y adriamicina), infección por HIV e hipertensión arterial favorecen el deterioro de función renal y la aparición de albuminuria<sup>17-19</sup>.

#### Patogenia

MYH9 es un gen constituido por 40 exones, localizado en el cromosoma 22q y codifica para la cadena nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC IIA). Esta proteína forma parte de la superfamilia de las proteínas motoras, presentes en todas las células eucariotas, y tiene importantes funciones en la estabilización del citoesqueleto. Se trata de una enzima hexamérica con dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que presentan un dominio N-terminal y un dominio C-terminal<sup>20</sup>. La NMMHC IIA mutada no se expresa en las plaquetas y se agrega en los leucocitos, lo cual da lugar a la presencia de inclusiones leucocitarias que son características en esta enfermedad. La formación de macroplaquetas podría explicarse por una producción precoz y ectópica de plaquetas en el intersticio de la médula ósea. En estudios realizados con megacariocitos de ratones, se considera que esto podría deberse a una alteración en la vía Rho-associated kinase-myosin light chain (Rho-ROCK-MLC) de la trombopoyesis regulada por la NMMHC IIA<sup>21,22</sup>.

Al mismo tiempo, como las cadenas pesadas de miosina se expresan en los podocitos y en las células mesangiales del glomérulo, se justifica la presencia de proteinuria y la evolución a enfermedad renal crónica en los pacientes afectados<sup>1,17</sup>.

Características clínicas de las patologías asociadas a mutaciones en el gen MYH9:

a) Manifestaciones relacionadas con la trombocitopenia: Hematomas fre-

# 73°



# CONGRESO ARGENTINO DE BIOQUÍMICA

La Bioquímica:  
**Expansión sin Límite**



**20 al 23 de AGOSTO de 2019**

Hotel Panamericano. Bs.As. Argentina

**Consultas:**

Marisa Medero INFOQUE  
[mmedero@infoque.com.ar](mailto:mmedero@infoque.com.ar)



cuentas. Sangrado excesivo tras medidas de hemostasia (cirugías mayores o menores, tratamiento con antiagregantes plaquetarios)<sup>23</sup>.

**b)** Hipoacusia neurosensorial. Puede aparecer entre la 1ª y 6ª década de la vida<sup>24,25</sup>.

**c)** Afectación ocular: cataratas de aparición precoz (ocurren en edad temprana o media y son detectadas con lámpara de hendidura)<sup>26,27</sup>.

Afectación renal: se ha observado en el 30% de los pacientes con mutaciones en este gen. Se caracteriza por proteinuria de inicio temprano, con o sin microhematuria, y rápida progresión a enfermedad renal crónica. La nefropatía asociada a mutación del gen MYH9, habitualmente progresa a enfermedad renal crónica terminal alrededor de los 30 años, aunque también se han detectado casos de edad más avanzada<sup>1,14,28</sup>.

Antecedentes familiares con patrón de herencia autosómica dominante. La ausencia de un historial familiar de enfermedad relacionada con mutaciones en MYH9 no excluye el diagnóstico. La expresión clínica en los familiares afectos puede ser muy

variable.

#### Alteraciones analíticas y al microscopio

- Trombocitopenia.
- El frotis de sangre periférica demuestra al microscopio: plaquetas grandes (diámetro medio de plaquetas > 3,7µm y/o > 40% de plaquetas con diámetro > 3,9µm) o cuerpos tipo Döhle en el citoplasma de los neutrófilos. Cabe destacar que los cuerpos tipo Döhle están presentes en el 42-84% de los pacientes con mutaciones en MYH9.
- La inmunofluorescencia de un frotis de sangre periférica demuestra agregados de proteína MYH9 típicos en el citoplasma de los neutrófilos<sup>4,30,31</sup>. Es importante destacar, que en los neutrófilos de individuos no afectados, la proteína MYH9 está distribuida uniformemente.
- Elevación de los niveles de creatinina, indicando la progresión a insuficiencia renal y riesgo de enfermedad renal terminal.
- Elevación crónica de transaminasas<sup>32</sup>.

# EFEMÉRIDES JUNIO

05 | Día Mundial del Medio Ambiente

10 | Día Argentino de la Cruz Roja

14 | Día Mundial del Donante de Sangre Voluntario

15 | Día Argentino del Bioquímico

15 | Día Mundial de la Toma de Conciencia del Abuso y Maltrato a la Vejez

21 | Día Mundial contra la ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)

25 | Día Internacional de la Lucha contra el Uso Indebido de Drogas y el Tráfico Ilícito.

27 | Día del Biólogo

REVISTA **bioreview**®

**CUBRA**News

BIO Newsletter

**RW** Newsletter

GRÁFICA DISEÑADA POR **RW** MULTIMEDIA

- Análisis de orina: proteinuria y microhematuria. La proteinuria es el signo más temprano de afectación renal<sup>33-35</sup>.

*Diagnóstico genético*

Si la sospecha clínica es muy alta, se puede realizar el análisis del gen MYH9 o la utilización de un panel de genes, que además nos permite hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías clínicamente similares<sup>36</sup>.

*Correlaciones fenotipo-genotipo*

La identificación de la variante patogénica MYH9 específica de la familia puede ayudar a evaluar el riesgo de desarrollar las manifestaciones clínicas no congénitas de la enfermedad.

Los individuos afectados con variantes patogénicas que implican el dominio principal de la proteína MYH9 tienen trombocitopenia más grave en comparación con aquellos con variantes patogénicas que afectan el dominio de los extremos. El riesgo de desarrollar daño renal, pérdida de la audición y catarata también depende de la variante patogénica MYH9 específica.

- La sustitución p.Asp1424His se asocia a un riesgo intermedio o alto de desarrollar manifestaciones no congénitas de la enfermedad. La mayoría de las personas afectadas con la variante p.Asp1424His desarrollan enfermedad renal antes de los 60 años. La mayoría de los pacientes afectados por esta variante desarrollarán hipoacusia dentro de los 60 años y el riesgo de cataratas es mayor que en aquellos con otros genotipos.

- Las sustituciones p.Asp1424Asn y p.Glu1841Lys, así como las variantes patogénicas nonsense o frameshift, se asocian con bajo riesgo de desarrollar manifestaciones no congénitas de la enfermedad. En individuos con estas variantes patogénicas, la trombocitopenia generalmente sigue siendo la única manifestación de la enfermedad a lo largo de la vida<sup>37</sup>.

*Diagnóstico diferencial*

La ausencia de trombocitopenia en otros miembros de la familia no excluye la presencia de mutación en MYH9 porque la frecuencia de variantes de novo es alta (35% de los probandos)<sup>38</sup>.

El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta las formas adquiridas y congénitas de trombocitopenia, así como las nefropa-

# SOFTWARE PARA LABORATORIOS

- Ingreso de Órdenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología.
- Automatizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales.
- Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables.
- Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR.
- Gestión de Cambios.
- Turnero por totem y pantalla.
- Página web de resultados .

**NUEVO MÓDULO DE INDICADORES, TABLERO DE CONTROL Y WORKFLOW**

GLYMS

INFORMACIÓN EN TIEMPO REAL

Piedras 519 8º "A" - CABA - Tel. 4331 4512 - administracion@glyms.com - [WWW.GLYMS.COM](http://WWW.GLYMS.COM)

tías relacionadas con el colágeno IV:

**a)** Trombocitopenia adquirida. Diferenciar MYH9 de formas adquiridas de trombocitopenia puede ser difícil y varios individuos con enfermedad por MYH9 han sido diagnosticados erróneamente con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (autoinmune). Esto condujo a la administración de tratamientos (fármacos inmunosupresores y esplenectomía) que son ineficaces en individuos con esta enfermedad. Cuando no hay un antecedente familiar de trombocitopenia, la evaluación de la extensión de sangre periférica es una herramienta simple y efectiva para distinguir a los individuos con enfermedad por MYH9 de aquellos con PTI, ya que las plaquetas son significativamente más grandes en personas con enfermedad MYH9 que en aquellos con PTI. En particular, un diámetro medio de plaquetas  $> 3,7\mu\text{m}$  distingue MYH9 de PTI con un 86% de sensibilidad y un 87% de especificidad. De lo contrario, una proporción de plaquetas con un diámetro  $> 3,9\mu\text{m}$  (aproximadamente la mitad de un glóbulo rojo) superior al 40%, diferencia a MYH9 de la PTI con un 85% de sensibilidad y un 87% de especificidad<sup>39</sup>.

**b)** Trombocitopenias congénitas<sup>40</sup>:

- Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) (OMIM 231200).
- Síndrome de plaquetas grises (OMIM 139090).
- Citopenia ligada a X relacionada con mutaciones en el gen GATA1.
- Trombocitopenias asociadas a mutaciones en los genes MPL y MECOM.

**c)** Nefropatías relacionadas con el colágeno IV, incluidas las formas ligadas a X y autosómicas (dominantes y recesivas) del síndrome de Alport. El espectro de la enfermedad de Alport es muy amplio, algunos pacientes con herencia autosómica dominante pueden presentar solamente hematuria microscópica persistente, que rara vez progresa a insuficiencia renal. En cambio los pacientes con síndrome de Alport ligado a X o herencia recesiva, presentan hematuria, proteinuria, insuficiencia renal progresiva y enfermedad renal terminal. También presentan anomalías extrarrenales, incluida la pérdida auditiva neurosensorial progresiva (generalmente presente al final de la niñez o principios de la adolescencia), lenticono anterior, maculopatía, vesículas endoteliales corneales y erosión corneal recurrente. Los defectos plaquetarios no se han descrito en la enfermedad de Alport. Por lo tanto, cuando una nefropatía se asocia con macrotrombocitopenia, se debe tener en cuenta patologías relacionadas con mutaciones en el gen MYH9.

El diagnóstico diferencial con el síndrome de Alport resulta difí-

cil frecuentemente, pues ambas entidades pueden presentarse como una enfermedad glomerular hereditaria con proteinuria, insuficiencia renal progresiva e hipoacusia bilateral neurosensorial. La trombocitopenia nos dirigirá el diagnóstico hacia una enfermedad por MYH9.

## Tratamiento y prevención

**a)** Alteraciones hematológicas.

- Medidas locales (compresión, cauterización, aplicación de gasas con ácido tranexámico) son el tratamiento de primera línea para el sangrado mucocutáneo y a menudo son suficientes para controlar el sangrado leve o moderado.

- Transfusiones de plaquetas.

- Eltrombopag. Interactúa con la trompoyetina humana induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea. Se ha descrito que este fármaco oral aumentaba los recuentos de plaquetas y suprimía la tendencia hemorrágica en la mayoría de los casos de pacientes con mutaciones en MYH9<sup>41,42</sup>.

- Antifibrinolíticos. Algunos autores recomiendan la administración sistémica de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexámico o epsilon-aminocaproico, para tratar el sangrado mucocutáneo leve o moderado<sup>20</sup>.

- La desmopresina como profilaxis acorta el tiempo de sangrado en ciertas cirugías de pacientes con enfermedad por MYH9. Como no todos los individuos responden al tratamiento, se recomienda una dosis de prueba para identificar a aquellos que se beneficiarán de este tratamiento en la prevención de hemorragias al realizar procedimientos invasivos o en futuros episodios de hemorragia<sup>37,43</sup>.

**b)** Hipoacusia. La utilización de implantes cocleares en pacientes con hipoacusia grave mejora las habilidades de comunicación verbal gracias a la restauración de la audición<sup>44-46</sup>.

**c)** Afectación ocular. La cirugía de cataratas mejora la opacidad de la lente.

**d)** Afectación renal.

- La proteinuria suele mejorar mediante el tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona<sup>47</sup>.

- La diálisis o el trasplante renal son el tratamiento para aquellos pacientes con insuficiencia renal terminal.

e) Afectación hepática. La elevación de las enzimas hepáticas no requiere ningún tratamiento específico.

f) Mujeres en edad reproductiva.

- Los anticonceptivos orales son efectivos para prevenir o controlar la menorragia; sin embargo, aumentan el riesgo de trombosis, que también se ha descrito en individuos con mutaciones en el gen MYH9. Por lo tanto, debe considerarse el equilibrio entre los riesgos y beneficios asociados con el uso de anticonceptivos orales<sup>3</sup>.
- Los partos deben manejarse como en mujeres con otras formas de trombocitopenia. Las mujeres embarazadas cuya trombocitopenia y antecedentes hemorrágicos antes del embarazo son más graves, tendrán una mayor incidencia de sangrado relacionado con el parto. En los partos vaginales en mujeres con trombocitopenia grave, habrá que considerar un mayor riesgo de hemorragia intracraneal neonatal<sup>39</sup>.

g) Consejo genético. La herencia es de transmisión autosómica dominante, por lo tanto cada individuo tiene el 50% de pro-

habilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia. El diagnóstico prenatal y el diagnóstico preimplantacional son posibles, siempre y cuando se conozca previamente la mutación en el gen MYH9 en el progenitor.

*Experiencia con una paciente con mutación en MYH9*

Una mujer de 27 años había sido diagnosticada de trombocitopenia durante la infancia en el contexto de diátesis hemorrágica. Al diagnóstico presentaba plaquetas entre 3.000 y 10.000/L con hemorragias frecuentes. Inicialmente se orientó como una púrpura trombocitopénica idiopática. Se inició tratamiento con glucocorticoides y gammaglobulina endovenosa sin mejoría en el recuento plaquetar.

A los 5 años del diagnóstico se realizó esplenectomía sin éxito terapéutico para mejorar la trombocitopenia. Ante la trombocitopenia persistente, se realizó un estudio de sangre periférica observando macrodismorfia plaquetar (plaquetas gigantes con trastornos en la granulación), serie roja con hematíes dismórficos con presencia de cuerpos de Howell-Jolly, probablemente atribuibles a la asplenia, y ausencia de alteraciones en la serie blanca.

**LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO**

*La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos*

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

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

Na+ K+ Cl- Ca++ Li+

Industria Argentina  
[www.diestroweb.com](http://www.diestroweb.com)  
[info@jsweb.com.ar](mailto:info@jsweb.com.ar)

Comuníquese con nosotros:  
 + 54 11 4709 7707

**Diestro**  
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

Como presentaba hemorragias frecuentes y anemia, precisó tratamiento continuo con hierro oral y transfusiones plaquetarias en cada acto quirúrgico.

A los 4 años fue diagnosticada de hipoacusia neurosensorial bilateral. La pérdida auditiva progresó lentamente, utilizando audífonos bilaterales, hasta que a los 26 años fue derivada a un centro especializado y se colocó un implante coclear en el oído izquierdo. Los resultados logaudiométricos postimplante coclear resultaron excelentes (figs. 1-3). En el estudio preoperatorio se realizó una valoración del riesgo de sangrado mediante tromboelastograma que resultó ser normal a pesar de la trombocitopenia. La extensión de sangre evidenció plaquetas de gran tamaño y anomalías en la granulación. No se observaron inclusiones citoplasmáticas en los neutrófilos (fig. 4). El estudio oftalmológico fue normal.

Figura 1. Pérdida auditiva bilateral progresiva. (0,22MB).

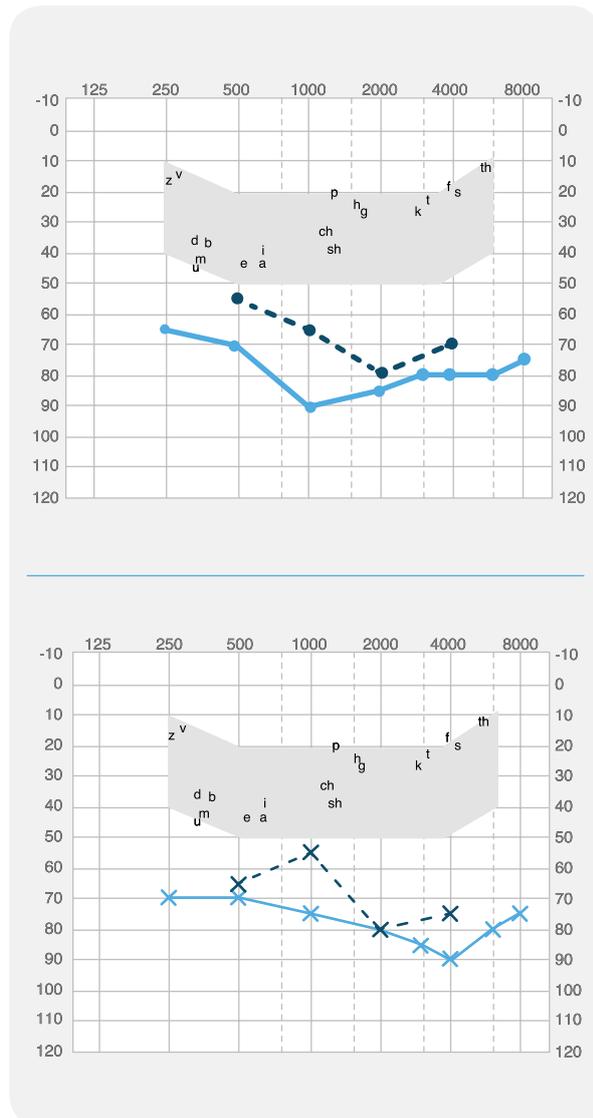


Figura 2. Procesador externo e implante coclear. (0,07MB).



Figura 3. Guías con electrodos dentro de la cóclea. (0,03MB).

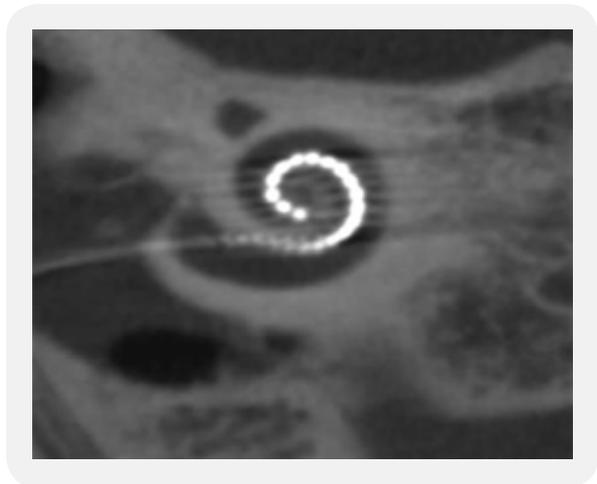
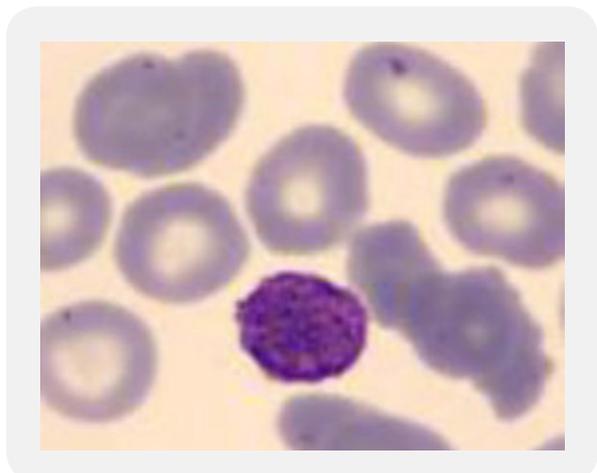


Figura 4. Extensión de sangre periférica con macrodisformia plaquetar. (0,05MB).



Al mismo tiempo, se objetivó un descenso de proteínas totales a 55g/L (VN 64-83), albúmina sérica a 27g/L (VN 34-48), proteinuria 2,7g/24horas, creatinina 0,9mg/dL y CKD-EPI 86mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Se remitió al Servicio de Nefrología por el cuadro de síndrome nefrótico con leves edemas en extremidades inferiores e hipercolesterolemia asociada. Debido al riesgo de sangrado por la trombocitopenia grave no se realizó biopsia renal y se inició tratamiento con lisinopril 5mg/día.

Se revisó la historia familiar, destacando que la madre también presentaba trombocitopenia idiopática, aunque menos acentuada que en la paciente, con recuentos plaquetarios entre 40-50.000/L (VN:140.000-350.000). También presentaba hipoacusia progresiva bilateral desde la infancia con utilización de audífonos bilaterales sin signos de nefropatía. Se confirmó la presencia de hipoacusia familiar, destacando afectación del bisabuelo, abuelo, tías abuelas y tía directa de rama materna. Ante la sospecha de enfermedad familiar, se realizó estudio genético mediante panel de 140 genes asociados a enfermedades renales.

Se identificó la variante c.287C>T (p.Ser96Leu) en el exón 2 del gen MYH9. Se trata de una variante «missense» que da lugar al cambio del aminoácido serina a leucina en el lugar 96 de la

proteína miosina 9. El estudio genético secundario de la madre de 54 años reveló la misma variante genética (fig. 5).

El análisis genético resulta de especial importancia en esta enfermedad, porque como se comentó anteriormente, la existencia de una correlación genotipo-fenotipo puede ser relevante para el pronóstico. Autores como Pecci et al. proponían que las mutaciones en el dominio N-terminal, se habían relacionado con una mayor incidencia de nefropatía, hipoacusia y trombocitopenia más grave respecto a las mutaciones del dominio C-terminal<sup>2,48</sup>. En nuestro caso, la paciente presentaba una mutación en el exón 2 del gen MYH9 (c.287C>T), determinando la sustitución en la proteína del aminoácido serina por leucina (p.Ser96Leu) en el dominio N-terminal. Sin embargo, aunque la localización de la mutación podría explicar la presentación clínica de la enfermedad, destaca la elevada variabilidad fenotípica que presentan individuos con la misma mutación, como es el caso de nuestra paciente que presenta una afectación clínica mucho más grave que la de su madre. Estudios de los mismos autores publicados posteriormente, sugieren que no todos los pacientes con mutaciones en el dominio N-terminal comparten el mismo pronóstico<sup>37</sup>. Sin embargo, en el resto de los pacientes afectados, se considera la influencia de factores ambientales o de variantes en otros genes adicionales que interaccionan con

## MAGLUMI 800



### Quimioluminiscencia al alcance de su mano

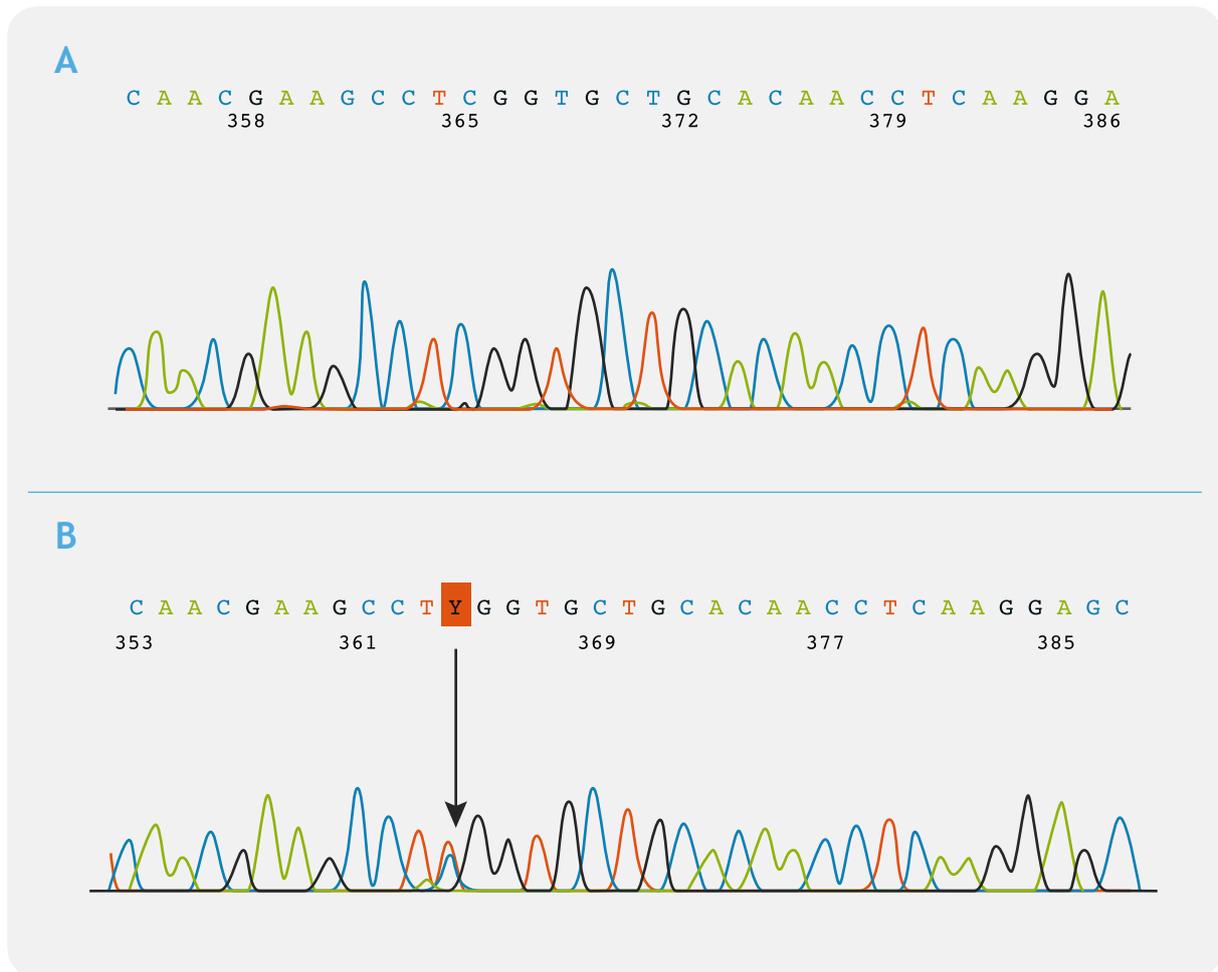
- 180 test/hora
- Capacidad de carga continúa
- 9 canales para reactivos y 50 posiciones de muestra en simultáneo
- Calibradores incluidos en el reactivo



**GEMATEC**   
equipamiento para medicina

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

Figura 5. Resultado del estudio genético con la variante c.287C>T (p.Ser96Leu) identificada en el exón 2 de la paciente B) comparado con un caso control A). (0,26MB).



MYH9 para determinar la progresión de la enfermedad como parece ser nuestro caso, debido a la elevada variabilidad intrafamiliar.

A pesar de realizar correctamente el tratamiento con ramipril, la paciente presentó deterioro progresivo de la función renal, con aumento de proteinuria a 3,6g/24 h y descenso del filtrado glomerular a 48mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el año siguiente al diagnóstico. En el momento actual la paciente se encuentra en seguimiento multidisciplinar con el objetivo de detectar la aparición de posibles complicaciones relacionadas con su enfermedad.

Este caso revela la importancia de realizar una exhaustiva anamnesis familiar, especialmente cuando existe alta sospecha de enfermedades familiares de baja prevalencia. Sería recomendable obtener una historia familiar detallada con especial énfasis en las manifestaciones clínicas renales, auditivas y oftalmológicas cuando evaluamos a un niño con trombocitope-

nia. Ante una trombocitopenia no filiada, con historia familiar compatible, sería aconsejable la realización de un análisis de orina para descartar proteinuria y en caso de objetivarse, iniciar tratamiento temprano con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el objetivo de enlentecer la progresión de la enfermedad renal<sup>47</sup>.

## Conclusiones

El diagnóstico de pacientes con nefropatía asociada a mutaciones en MYH9 no es fácil, como es el caso de nuestra paciente, siendo una enfermedad genética ultrarrara e infradiagnosticada. La utilización del diagnóstico genético mediante paneles de genes es de especial relevancia ya que permite llegar a un diagnóstico personalizado, fidedigno y vitalicio, aún desconociendo la enfermedad previamente. Además, permite el diagnóstico secundario de otros miembros de la familia y ofrece



En Argentina, el 15 de Junio  
celebramos el Día del Bioquímico

#somosbioquímicos



al paciente la posibilidad de consejo genético ante el deseo gestacional.

Es necesario nuevas líneas de investigación en cuanto al rol del gen MYH9 en las enfermedades renales así como la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan mejorar el pronóstico de los individuos afectados.

#### Conceptos clave

1. La nefropatía por mutaciones en MYH9 presenta un patrón de herencia autosómico dominante.
2. Es un trastorno que se caracteriza por la presencia de macrotrombocitopenia, hipoacusia, cataratas y nefropatía proteinúrica con un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal.
3. Se agrupan como con el nombre de enfermedades asociadas a MYH9 los grupos de patologías conocidas como: anomalía de May-Hegglin, síndrome de Fechtner, síndrome de Epstein y síndrome de Sebastian.
4. Existen algunos polimorfismos en MYH9 que están asociados a mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.
5. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras causas de trombocitopenia y/o las nefropatías del colágeno IV.
6. Cuando hay afectación renal con proteinuria, el tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina podría enlentecer la evolución a enfermedad renal terminal.
7. Aunque la localización de la mutación podría explicar la presentación clínica de la enfermedad, destaca la elevada variabilidad genotipo-fenotipo que presentan individuos con la misma mutación.

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

**Agradecimientos:** A Ricard Pellejero, responsable de la Biblioteca de la Fundació Pyuigvert, por su asistencia en la búsqueda del material bibliográfico.

*Under a Creative Commons license*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] C. Arrondel, N. Vodovar, B. Knebelmann, J.P. Grünfeld, M.C. Gubler, C. Antignac Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations

in Epstein and Fechtner syndromes J Am Soc Nephrol, 13 (2002), pp. 65-74 Medline

[2] A. Pecci, E. Panza, N. Pujol-Moix, C. Klersy, F. Di Bari, V. Bozzi Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease Hum Mutat, 29 (2008), pp. 409-417 <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20661> Medline

[3] A. Girolami, S. Vettore, E. Bonamigo, F. Fabris Thrombotic events in MYH9 gene-related autosomal macrothrombocytopenias (old May-Hegglin, Sebastian Fechtner and Epstein syndromes) J Thromb Thrombolysis, 32 (2011), pp. 474-477 <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-011-0623-4> Medline

[4] A. Savoia, R.D. De, E. Panza, V. Bozzi, R. Scandellari, G. Loffredo Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9 -RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder Thromb Haemost, 103 (2010), pp. 826-832 <http://dx.doi.org/10.1160/TH09-08-0593> Medline

[5] A. Savoia, R.D. De, A. Pecci MYH9 gene mutations associated with bleeding Platelets, 28 (2017), pp. 312-315

[6] G.M. Ghiggeri, G. Caridi, U. Magrini, A. Sessa, A. Savoia, M. Seri Genetics, clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin IIA (Fechtner syndrome) Am J Kidney Dis, 41 (2003), pp. 95-104 <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.50028> Medline

[7] M. Seri, A. Pecci, B.F. Di, R. Cusano, M. Savino, E. Panza MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness Medicine (Baltimore), 82 (2003), pp. 203-215

[8] C.E. Kashtan, Y. Segal Genetic disorders of glomerular basement membranes Nephron Clin Pract, 118 (2011), pp. c9-c18 <http://dx.doi.org/10.1159/000320876> Medline

[9] D.M. Behar, S. Rosset, S. Tzur, S. Selig, G. Yudkovsky, S. Bercovici African ancestry allelic variation at the MYH9 gene contributes to increased susceptibility to non-diabetic end-stage kidney disease in Hispanic Americans Hum Mol Genet, 19 (2010), pp. 1816-1827 <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq040> Medline

[10] J.N. Cooke, M.A. Bostrom, P.J. Hicks, M.C. Ng, J.N. Hellwege, M.E. Comeau Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans Nephrol Dial Transplant, 27 (2012), pp. 1505-1511 <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr522> Medline

# ARGENTINA: Hitos en la historia de la profesión bioquímica



- [11] B.I. Freedman, P.J. Hicks, M.A. Bostrom, M.E. Cunningham, Y. Liu, J. Divers Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans *Kidney Int*, 75 (2009), pp. 736-745
- [12] A. Otero, P. Gayoso, F. Garcia, A.L. de Francisco Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study *Kidney Int Suppl*, (2005), pp. S16-S19 <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000369> Medline
- [13] A. Otero, F.A. De, P. Gayoso, F. Garcia Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study *Nefrologia*, 30 (2010), pp. 78-86 <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732> Medline
- [14] G.A. Otero, M.P. Prol, M.J. Caride, J.S. Nores, E. Novoa, C.P. Melon Estimated glomerular filtration rate (eGFR), 25(OH) D3, chronic kidney disease (CKD), the MYH9 (myosin heavy chain 9) gene in old and very elderly people *Int Urol Nephrol*, 47 (2015), pp. 1403-1408 <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1041-x> Medline
- [15] B. Tavira, E. Coto, J. Gomez, S. Tranche, K. Miguélez, F. Ortega Association between a MYH9 polymorphism (rs3752462) and renal function in the Spanish RENASTUR cohort *Gene*, 520 (2013), pp. 73-76
- [16] L. Liu, C. Wang, Y. Mi, D. Liu, L. Li, J. Fan Association of MYH9 Polymorphisms with Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease in China *Kidney Blood Press Res*, 41 (2016), pp. 956-965 <http://dx.doi.org/10.1159/000452597> Medline
- [17] S. Cechova, F. Dong, F. Chan, M.J. Kelley, P. Ruiz, T.H. Le MYH9 E1841K Mutation augments proteinuria and podocyte injury and migration *J Am Soc Nephrol*, 29 (2018), pp. 155-167 <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015060707> Medline
- [18] D.B. Johnstone, J. Zhang, B. George, C. Léon, C. Gachet, H. Wong Podocyte-specific deletion of Myh9 encoding nonmuscle myosin heavy chain 2A predisposes mice to glomerulopathy *Mol Cell Biol*, 31 (2011), pp. 2162-2170 <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.05234-11> Medline
- [19] D.B. Johnstone, O. Ikizler, J. Zhang, L.B. Holzman Background strain and the differential susceptibility of podocyte-specific deletion of Myh9 on murine models of experimental glomerulosclerosis and HIV nephropathy *PLoS One*, 8 (2013), pp. e67839 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067839> Medline
- [20] K. Althaus, A. Greinacher MYH-9 related platelet disorders: Strategies for management and diagnosis *Transfus Med Hemother*, 37 (2010), pp. 260-267 <http://dx.doi.org/10.1159/000320335> Medline
- [21] Y. Chen, S. Boukour, R. Milloud, R. Favier, B. Saposnik, N. Schlegel The abnormal proplatelet formation in MYH9-related macrothrombocytopenia results from an increased actomyosin contractility and is rescued by myosin IIA inhibition *J Thromb Haemost*, 11 (2013), pp. 2163-2175
- [22] Z. Chen, O. Naveiras, A. Balduino, A. Mammoto, M.A. Conti, R.S. Adelstein The May-Hegglin anomaly gene MYH9 is a negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway *Blood*, 110 (2007), pp. 171-179 <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-02-071589> Medline
- [23] A. Pecci, E. Panza, R.D. De, N. Pujol-Moix, G. Giroto, L. Podda MYH9 related disease: four novel mutations of the tail domain of myosin-9 correlating with a mild clinical phenotype *Eur J Haematol*, 84 (2010), pp. 291-297
- [24] E. Verver, A. Pecci, R.D. De, S. Ryhänen, S. Barozzi, H. Kunst R705H mutation of MYH9 is associated with MYH9-related disease and not only with non-syndromic deafness DFNA17 *Clin Genet*, 88 (2015), pp. 85-89 <http://dx.doi.org/10.1111/cge.12438> Medline
- [25] E.J. Verver, V. Topsakal, H.P. Kunst, P.L. Huygen, P.G. Heller, N. Pujol-Moix Nonmuscle myosin heavy chain i.i.a. mutation predicts severity and progression of sensorineural hearing loss in patients with MYH9-related disease *Ear Hear*, 37 (2016), pp. 112-120 <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.000000000000198> Medline
- [26] T. Aoki, S. Kunishima, Y. Yamashita, K. Minamitani, S. Ota Macrothrombocytopenia with congenital bilateral cataracts: A phenotype of MYH9 disorder with exon 24 indel mutations *J Pediatr Hematol Oncol*, 40 (2018), pp. 76-78 <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000998> Medline
- [27] J. Hao, S. Kunishima, X. Guo, R. Hu, W. Gao A large family with MYH9 disorder caused by E1841K mutation suffering from serious kidney and hearing impairment and cataracts *Ann Hematol*, 91 (2012), pp. 1147-1148 <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-011-1370-5> Medline
- [28] C. Cyrus, S. Al-Mueilo, C. Vatte, S. Chathoth, Y.R. Li, H. Qutub Assessing known chronic kidney disease associated genetic variants in Saudi Arabian populations *BMC Nephrol*, 19 (2018), pp. 88 <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-0890-9> Medline
- [29] P. Noris, C. Klersy, P. Gresele, F. Giona, P. Giordano, P. Minuz Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study *Br J Haematol*, 162 (2013), pp. 112-119 <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12438> Medline

org/10.1111/bjh.12349 Medline

[30] S. Kunishima, T. Matsushita, T. Kojima, M. Sako, F. Kimura, E.K. Jo Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorders: association of subcellular localization with MYH9 mutations *Lab Invest*, 83 (2003), pp. 115-122

[31] A. Pecci, V. Bozzi, E. Panza, S. Barozzi, C. Gruppi, M. Seri Mutations responsible for MYH9-related thrombocytopenia impair SDF-1-driven migration of megakaryoblastic cells *Thromb Haemost*, 106 (2011), pp. 693-704 <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-02-0126> Medline

[32] A. Pecci, G. Biino, T. Fierro, V. Bozzi, A. Mezzasoma, P. Noris Alteration of liver enzymes is a feature of the MYH9-related disease syndrome *PLoS One*, 7 (2012), pp. e35986

[33] R. Chatterjee, M. Hoffman, P. Cliften, S. Seshan, H. Liapis, S. Jain Targeted exome sequencing integrated with clinicopathological information reveals novel and rare mutations in atypical, suspected and unknown cases of Alport syndrome or proteinuria *PLoS One*, 8 (2013), pp. e76360

[34] K. Miura, H. Kurihara, S. Horita, H. Chikamoto, M. Hattori, Y. Harita Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis *Nephrol Dial Transplant*, 28 (2013), pp. 2993-3003 <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft350> Medline

[35] T. Oh, S.H. Jung, L.K. Taek, H. Jo Kim, H. Jun Kim, J.H. Lee MYH9 nephropathy *Kidney Res Clin Pract*, 34 (2015), pp. 53-56 <http://dx.doi.org/10.1016/j.krcp.2014.09.003> Medline

[36] Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney International* 2018; 94: 363-371

[37] A. Pecci, C. Klersy, P. Gresele, K.J. Lee, D. De Rocco, V. Bozzi MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations *Hum Mutat*, 35 (2014), pp. 236-247 <http://dx.doi.org/10.1002/humu.22476> Medline

[38] C.L. Balduini, A. Pecci, A. Savoia Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias *Br J Haematol*, 154 (2011), pp. 161-174 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x> Medline

[39] P. Noris, G. Biino, A. Pecci, E. Civaschi, A. Savoia, M. Seri Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376

patients with all known disorders *Blood*, 124 (2014), pp. e4-e10 <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-03-564328> Medline

[40] P. Noris, A. Pecci Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017 (2017), pp. 385-399 <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.385> Medline

[41] R. Favier, J. Ferial, M. Favier, F. Denoyelle, J.A. Martignetti First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia *Pediatrics*, 132 (2013), pp. e793-e795 <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3807> Medline

[42] A. Pecci, S. Barozzi, S. d'Amico, C.L. Balduini Short-term eltrombopag for surgical preparation of a patient with inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutation *Thromb Haemost*, 107 (2012), pp. 1188-1189 <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-01-0005> Medline

[43] N. Schlegel, V. Bardet, G. Kenet, W. Muntean, B. Zieger, U. Nowak-Gottl Diagnostic and therapeutic considerations on inherited platelet disorders in neonates and children *Klin Padiatr*, 222 (2010), pp. 209-214 <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249065> Medline

[44] P. Canzi, A. Pecci, M. Manfrin, E. Rebecchi, C. Zaninetti, V. Bozzi Severe to profound deafness may be associated with MYH9-related disease: report of 4 patients *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 36 (2016), pp. 415-420 <http://dx.doi.org/10.14639/0392-100X-702> Medline

[45] N. Nishiyama, A. Kawano, S. Kawaguchi, K. Shirai, M. Suzuki Cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome *Auris Nasus Larynx*, 40 (2013), pp. 409-412 <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2012.07.005> Medline

[46] A. Pecci, E.J. Verver, N. Schlegel, P. Canzi, C.M. Boccio, H. Platokouki Cochlear implantation is safe and effective in patients with MYH9-related disease *Orphanet J Rare Dis*, 9 (2014), pp. 100 <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-100> Medline

[47] A. Pecci, A. Granata, C.E. Fiore, C.L. Balduini Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome) *Nephrol Dial Transplant*, 23 (2008), pp. 2690-2692 <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn277> Medline

[48] A. Pecci, I. Canobbio, A. Balduini, L. Stefanini, B. Cisterna, C. Marseglia Pathogenetic mechanisms of hematological abnormalities of patients with MYH9 mutations *Hum Mol Genet*, 14 (2005), pp. 3169-3178 <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddi344> Medline ♦



*Gestión de la Calidad*

## Implementación del Laboratorio Clínico Moderno

*Dra. Cecilia Tapia P. (1), Tm. Carlos Vega S. (1), Dr. Christian Rojas C. (1)*

*(1) Laboratorio, Clínica Dávila.*

*Email: cvtapiap@gmail.com*

*[REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26(6) 794-801]*

### Resumen

La implementación de un laboratorio clínico moderno es una necesidad actual debido a una creciente solicitud de exámenes, la necesidad de nuevas prestaciones, mayores exigencias en términos de la calidad y un mayor cuidado del medioambiente.

Para lograr esta implementación es necesaria la planificación del espacio físico y de la infraestructura, que incluye revisión de la normativa actual y de guías na-

cionales e internacionales para garantizar un uso adecuado del espacio acorde con el equipamiento. Además, requiere la incorporación de sistemas preanalíticos y equipo automatizado e integrado con el sistema informático que permita el procesamiento de un número importante de muestras, y su trazabilidad. Una vez montados los equipos es necesario asegurar un correcto flujo de trabajo y de muestras que optimice el tiempo de procesamiento y la fluidez del sistema. En relación al cuidado medio ambiental, debe haber un adecuado manejo de los desechos y un uso racional del papel.

Todos estos elementos deben enmarcarse en un Sistema de Gestión de la Calidad para asegurar una mejor calidad de atención, resultados confiables y oportunos, facilidad de acceso a la información, estandarización de los procesos, sistemas de alerta y trabajo en un ambiente bioseguro.

*Palabras clave:* Laboratorio clínico moderno, automatización, integración.

### Abstract

The implementation of a modern Clinical Laboratory is an actual necessity due an increasing test requirement, new tests needed, greater requirements in terms of quality and a better care of the environment. For the implementation is necessary a correct planning of physical spaces and architecture, that includes the review of local and international guidelines to warranty an optimal use of the spaces according the equipment. It is also required the incorporation of pre-analytical systems, automated equipment and their integration to the laboratory Informatics System (LIS)

equipment that allows the processing and tracking of an important number of samples. Once the equipment is installed a correct workflow and samples flow with optimal time around times (TAT) and fluency of the system is necessary.

For an environmental care, a good management of waste and a rationale use of paper are needed. All these elements must be inserted in the framework of a Quality Assurance System for a better quality service, reliable results, easy data access, process standardization alert systems and a biosafe work.

*Key words:* Modern, Clinical Laboratory, automation, integration.

### Introducción

En la actualidad, la implementación de un laboratorio moderno resulta menos complicado que años atrás, debido al enorme abanico de equipos y técnicas disponibles en el mercado para diagnóstico de uso in vitro y a la incorporación en los laboratorios clínicos a sistemas de gestión de calidad, facilitando la entrega de resultados confiables y en un tiempo adecuado <sup>(1)</sup>.

Un aspecto importante a considerar en la implementación de un laboratorio moderno es la infraestructura. En Chile existe una guía de planificación y diseño de laboratorios clínicos que se refiere al tamaño requerido para implementar un laboratorio de acuerdo a su complejidad y por secciones (MINSAL 1998). Esta normativa es muy importante de considerar, pues el tamaño de un

laboratorio depende de su complejidad y del número de muestras a analizar y es útil para gestionar el aumento de espacio en las instituciones de salud <sup>(2)</sup>.

Debe considerarse además la implementación de una Unidad de Toma de Muestras completamente equipada, que cuente entre otras cosas con sistema de código de barras, conectada a un sistema informático y funcional y con flujos optimizados de pacientes y muestras.

Un laboratorio moderno debe tener más capacidad de procesamiento de exámenes y una mayor diversidad de exámenes, lo cual además de permitir la reducción de los costos por determinación, permite optimizar la organización de los laboratorios mejorando los tiempos de respuesta <sup>(1)</sup>.

Actualmente los laboratorios clínicos que originalmente se encontraban en áreas poco adecuadas y con secciones separadas, se están implementando en áreas centrales para mejorar el flujo de trabajo. Además se encuentran disponibles sistemas como las balas de transporte a distancia que permiten el envío de muestras desde servicios distantes <sup>(1)</sup>.

Los laboratorios clínicos pueden ser de dos tipos, estructuralmente hablando:

- a) Laboratorio modular, que se caracteriza por tener áreas o secciones separadas.
- b) Laboratorio abierto, que consiste en muchos laboratorios unidos sin muros de separación.

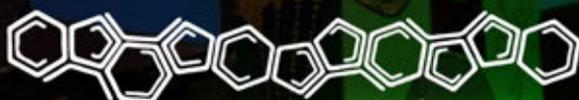
El primero es el más frecuentemente observado en muchas de nuestras instituciones, mientras que el segundo modelo es el más recomendable para un laboratorio moderno. En el laboratorio abierto, pueden realizarse muchas determinaciones diferentes con técnicas distintas acopladas en un mismo sistema, que puede estar comunicado además con un sistema preanalítico que transporta las muestras hacia los equipos que realizarán las determinaciones, siendo el funcionamiento del laboratorio continuo (Figuras 1A y 1B) <sup>(1)</sup>.

En este último modelo, además se establece un área central o "core" que integra las secciones con mayor carga (bioquímica, hematología) que se encuentran completamente automatizadas y conectadas a un sistema preanalítico y al sistema informático de laboratorio. En el área central se encuentra la recepción de mues-

CONGRESO NACIONAL BIOQUIMICO

# CUBRA XV

RESISTENCIA CHACO 25, 26 Y 27 DE SEPTIEMBRE

 2019



CIENCIA Y CULTURA  
UNIDAS POR LA PASIÓN

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

 [congresocubra\\_chaco2019](https://www.facebook.com/congresocubra_chaco2019)

 [congresocubra\\_chaco2019](https://www.instagram.com/congresocubra_chaco2019)

 [info@congresocubra.com](mailto:info@congresocubra.com)

 [@cubrachaco\\_2019](https://twitter.com/cubrachaco_2019)

 362 154 591714



Figura 1. Modelos de Laboratorio. A) Laboratorio cerrado. B) Laboratorio abierto.



tras, lo que optimiza el tiempo de procesamiento.

El resto de las secciones del laboratorio, las más especializadas y/o de poco flujo se encuentran situadas alrededor del “core” (1). Cabe señalar que en el último tiempo algunos exámenes especializados como los de biología molecular han ido incorporándose a la rutina por su mayor sensibilidad y especificidad, por una mayor demanda y porque actualmente existen equipos completamente automatizados, incluso equipos que entregan resultados dentro de una hora de procesamiento considerados “point of care testing” (POCT).

Cuando se desea incorporar la robótica a la fase preanalítica, se debe analizar cómo es el flujo de las muestras y su origen (ambulatorias, de hospitalizados y/o servicio de urgencias).

Este análisis permite optimizar el sistema para que su incorporación no afecte los tiempos de respuesta de los exámenes tanto de pacientes hospitalizados como del servicio de urgencias.

A modo de ejemplo, en el sistema preanalítico EnGen™ (Johnson y Johnson, Chile), instalado en el laboratorio de Clínica Dávila, las muestras de hospitalizado y ambulatorio ingresan por la cadena transportadora a los equipos, mientras que las muestras de los servicios de urgencias (adultos, pediátrico y maternidad), son ingresadas por delante directamente por el operador para darles prioridad (Figura 2). Además este sistema ha

Figura 2. Sistema preanalítico engentm de Johnsons y Johnsons, Chile



permitido una disminución del error preanalítico y la estandarización de algunos procesos como la preparación y gestión de serotecas y la optimización del recurso humano <sup>(3)</sup>.

### Cumplimiento de los Requisitos Estándar

Cuando se planifica la construcción de un laboratorio y se decide modernizar lo que ya existe se debe cumplir con determinados estándares de laboratorio (Ej. Norma ISO 15189) <sup>(4)</sup>.

Dentro de los requisitos estándar que un laboratorio moderno debe cumplir se encuentran los siguientes:

- a) Debe poseer flujos de trabajos adecuados y libres de deshechos.
- b) El funcionamiento debe estandarizarse a través de un mapa de procesos que sea conocido por todo el personal y que además se actualice cada vez que se produzca un cambio en el sistema.
- c) Las funciones del personal deben estar por escrito en un sistema documental, que abarque todos los procesos.
- d) Se deben monitorizar las etapas de pre-analíticas, analíticas y post-analíticas, a través de indicadores.
- e) Se debe contar con un sistema de comunicación interno y externo expedito y adecuado.
- f) Se debe colaborar con el cuidado del medio ambiente <sup>(4)</sup>.

A continuación se desarrolla cada uno de estos puntos, que son fundamentales al momento de implementar un laboratorio moderno.

#### a) Flujos de trabajo adecuados y libres de desechos.

Se deben analizar los flujos de trabajo de cada una de las áreas de operación para evitar las ineficiencias en el sistema de rutina.

Un buen ejemplo de esto es el ordenamiento del acceso a los módulos de toma de muestra, para permitir que el ingreso de los pacientes sea en forma ordenada y que no se produzcan aglomeraciones que generen demoras en la atención. Por ejemplo, uno de los exámenes que entorpece el flujo en la toma de muestra es el examen

de orina, ya que el paciente debe ingresar al baño a tomarse el examen. En este caso el flujo de trabajo debe ser diferenciado optimizando el uso de los módulos de atención y evitando la confluencia de pacientes producto de la entrada y salida del baño y el retorno al módulo de atención (Figura 3).

El análisis de flujo, debe ser realizado antes de diseñar el plano de un laboratorio. Debe contener una revisión de los flujos de los pasillos de circulación, la mueblería, la disposición de los mesones, las vías de acceso, las vías de emergencia y el requerimiento más básico, como lo es la definición de área limpia y área sucia.

La gestión de flujo es aplicable a todas las áreas de laboratorio y de esta manera el movimiento del personal de laboratorio se concentra las distintas zonas de manera secuencial optimizando el tiempo de trabajo. Para ello se utilizan los “diagramas de spaguetti” que permiten analizar la ubicación de los puestos y el flujo del trabajo (Figura 4).

#### b) Funcionamiento estandarizado a través de un mapa de procesos conocido por todo el personal y actualizado.

La gestión de procesos, entrega herramientas claves para que el personal asimile lo importante que es su rol dentro del sistema y el aporte a la satisfacción del paciente. Esta herramienta debe ser canalizada a través de un “mapa de procesos” que representa en forma gráfica el funcionamiento del sistema y permite entender la importancia de todos los estamentos involucrados.

La primera etapa para entender la Gestión de Procesos, es conocer todos los flujos que se pueden dar dentro del laboratorio y después construir cada proceso. Considerando a los propietarios, las entradas, salidas, variables de control y actividades que se desarrollan en cada proceso <sup>(4)</sup>.

#### c) Las funciones del personal deben estar por escrito en un sistema documental, que abarque todos los procesos.

Esta actividad permite lograr que el personal realice las acciones de una forma estandarizada y realizar las mejoras de manera objetiva mediante intervenciones que depuren el sistema <sup>(4)</sup>.

Un buen sistema documental, es aquel que de forma simple, permite el cumplimiento de alguna normativa

(nacional o internacional) proporcionando trazabilidad de todos los procesos. Se debe evitar tener un sistema hipertrofiado, con gran cantidad de documentos inútiles que entorpecen el funcionamiento de las áreas.

**d) Monitorización de las etapas de preanalíticas, analíticas y posanalíticas, a través de indicadores.**

El laboratorio debe establecer indicadores de la calidad para hacer seguimiento y evaluar el desempeño en todos los aspectos críticos de los procesos preanalíti-

cos, analíticos y posanalíticos y realizar intervenciones enmarcadas en la denominada “mejora continua” (4). Los indicadores se deben revisar periódicamente, para asegurar su continua adecuación. Un laboratorio actualizado debe difundir estos indicadores en tiempo real y realizar un análisis de éstos. Un indicador muy utilizado es el de “rechazos de muestras” permitió en nuestra institución, obtener la información real e intervenir en las áreas clínicas para disminuir estos eventos. La Figura 5 muestra el comportamiento del indicador de rechazos de muestras a través de los años y sus respectivas intervenciones.

Figura 3. Flujo del paciente en la unidad de toma de muestra para realizarse un examen de orina.



Figura 4. Adecuación de los flujos en un laboratorio (Diagrama de “espagueti”)

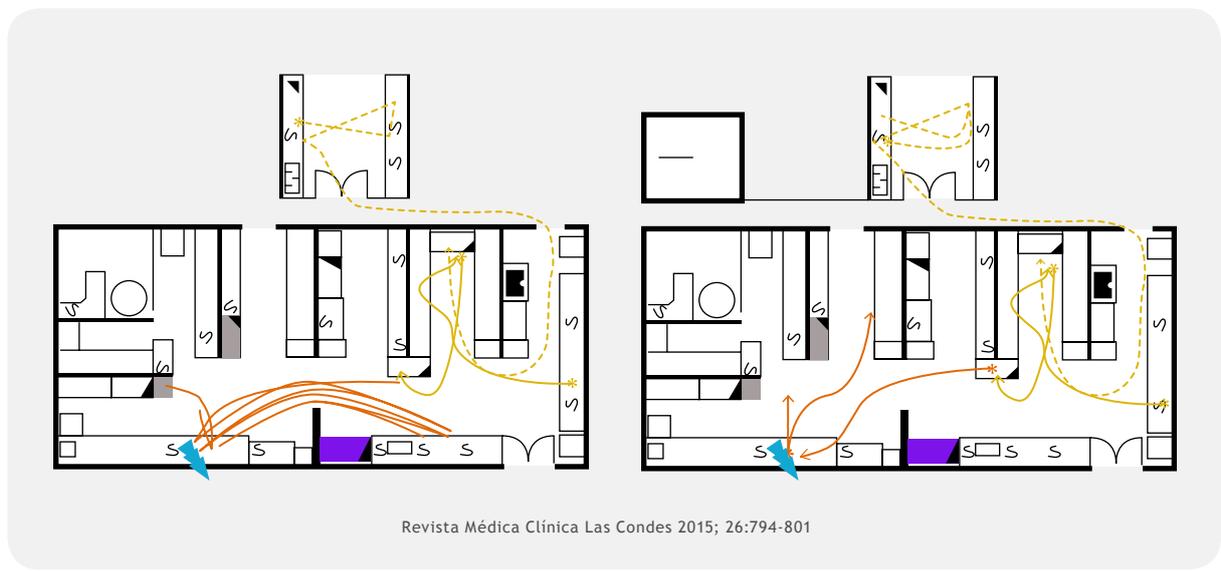


Figura 5. Comportamiento del indicador de rechazos de muestras a través de los años e intervenciones realizadas.

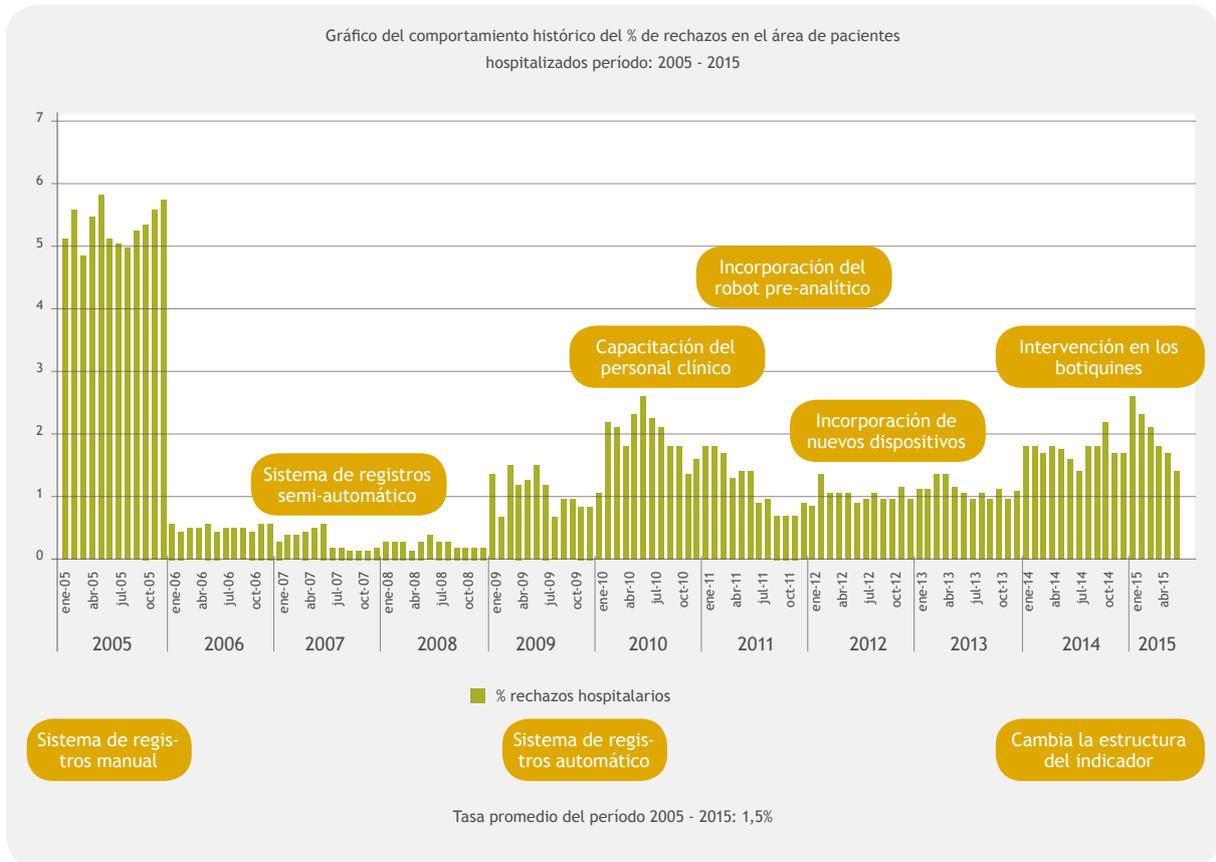


Tabla 1. Sistema de comunicación interno y externo de laboratorio.

Medios de comunicación	Memorándum	Presentaciones en power point	Pantallas digitales	Diarios Murales	Entrega de turno	Publicaciones en sala de café	Correos electrónicos
Objetivos	Notificar o reforzar formalmente una información	Mostrar en forma didáctica una instrucción o procedimiento	Publicar información estadística y supervisiones realizadas	Publicar información de indicadores e intervenciones o acuerdos tomados	Dar continuidad a la información del día a día	Informativos de la institución e internos	Envío de información actualizada en forma interna
Medios de comunicación	TGR* - Consulta de exámenes	Correos electrónicos	Llamadas telefónicas	Página Web	Portal de los médicos	RCE**	
Objetivos	Entregar información de los requisitos de las muestras	Información a los proveedores internos y externos	Responder dudas sobre algún examen o método utilizado	Entregar información sobre los resultados y requisitos de los exámenes	Información sobre nuevos métodos implementados	Información sobre nuevos métodos implementados	

e) **Poseer un sistema de comunicación interno y externo expedito y adecuado.**

La finalidad de este sistema es entregar la información necesaria para el correcto desempeño del personal, la comunicación con el personal clínico y cumplir con la entrega de información al paciente. Incluye el envío de memorandos, presentaciones en power point, pantallas digitales, diarios murales, entregas de turno, publicaciones en sala de café y correos electrónicos (Tabla 1).

f) **Colaborar con el cuidado del medio ambiente.**

Una de las principales preocupaciones de la dirección del laboratorio es la eliminación de los residuos generados y la eliminación del papel en todas las áreas de trabajo (Figura 6).

### Modernización de Laboratorios Específicos

Como ejemplos se analizará la modernización del laboratorio de microbiología y de biología molecular.

#### 1. Laboratorio de microbiología: automatización e integración.

La automatización en microbiología es un fenómeno que desde la década de los ochenta ha crecido en forma exponencial, principalmente debido a los avances tecnológicos, que involucran además sistemas informáticos. Esto ha permitido, no sólo estandarizar los procesos, sino mejorar la oportunidad en la información, la productividad del laboratorio, la calidad de los resultados y muchas veces reducir costos <sup>(5)</sup>.

Actualmente la automatización en microbiología ha alcanzado un gran desarrollo y procesos anteriormente manuales, como la lectura de hemocultivos, el antibiograma y la siembra de placas, entre otros, se han automatizado, lo que ha liberado horas de personal para ser dedicado a otras actividades, principalmente de gestión y control y ha mejorado la reproducibilidad inter e intralaboratorio.

Existen muchos ejemplos donde la automatización ha permitido en gran medida absorber la demanda, cada vez mayor, del análisis microbiológico de muestras clínicas asociadas con una mayor exigencia en cuanto a calidad y a tiempos de respuesta.

La integración de los sistemas automatizados con el LIS (Laboratory Information Systems) y el HIS (Hospital Information System) ha permitido el intercambio bidireccional de información, que puede ser transmitida desde los equipos al laboratorio, al equipo médico e incluso al propio paciente, además de permitir el trabajo en línea del tecnólogo médico <sup>(5)</sup>.

Esto último se ha traducido en una desaparición de las transcripciones manuales de información, que junto con disminuir las posibilidades de errores operacionales, producen una reducción del papel en el laboratorio, traduciéndose en beneficios también ecológicos, lo cual ya fue discutido previamente. De esta manera, y ajustándose a normas internacionales como la norma ISO 15489, la desaparición del papel ofrece una mejor gestión de los documentos, que pueden ser archivados en formato digital, facilitando el acceso y uso de la información <sup>(4)</sup>.

En relación a la identificación de especies microbianas, la tecnología MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer), ha revolucionado la microbiología, permitiendo en pocos minutos obtener la identificación con un alto porcentaje de certeza. Su implementación requiere un estudio de costo y proyección en el tiempo, pues la inversión en el equipamiento se recupera en un plazo relativamente bajo dado que el costo de la determinación es bajísima comparada con

Figura 6. Eliminación de desechos peligrosos.

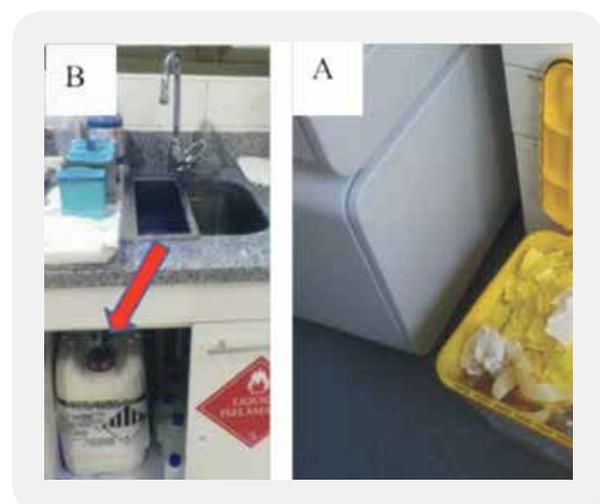
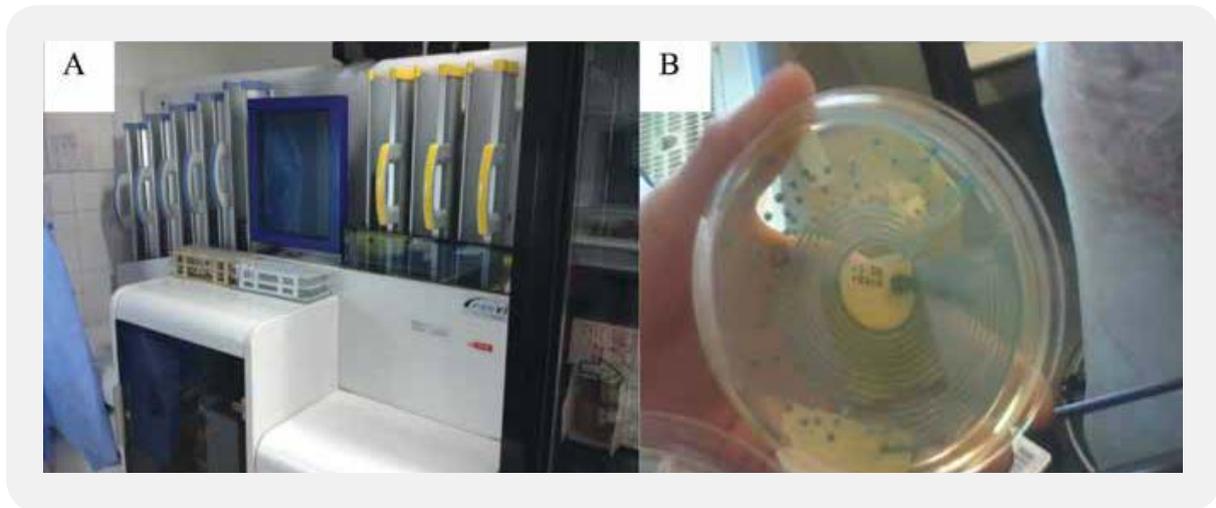


Figura 7. Sembrador Automático Previ™ Isola, Biomérieux.



las metodologías convencionales <sup>(6)</sup>.

Además ha habido importantes cambios en los procesos que pueden ser automatizados de un laboratorio tradicionalmente considerado manual. Por ejemplo en la actualidad se cuenta con sembradores automáticos integrados en la rutina (Figura 7) e incluso incubadores automáticos que permiten analizar las colonias microbianas con un perfil de alta resolución, en pantallas táctiles, ampliar imágenes y analizarlas en un ambiente bioseguro (7, 8).

Para gestionar la implementación de un laboratorio de microbiología automatizado e integrado, la principal justificación la constituye la reducción de los tiempos de respuesta de los cultivos que impactan en la morbimortalidad del paciente hospitalizado y en los costos institucionales por infecciones asociadas a la atención en salud.

## 2. Laboratorio de Biología Molecular

La biología molecular ha mejorado el conocimiento de la patogenia de las enfermedades a nivel genético lo que se traduce en un diagnóstico más certero, lo cual puede mejorar pronóstico y brindar un tratamiento oportuno.

La técnica de reacción de la polimerasa en cadena (PCR) se ha convertido en una herramienta esencial en el laboratorio clínico para el diagnóstico de enfermedades infecciosas, oncológicas, endocrinas y otras.

Dentro del diseño de un laboratorio de biología molecular hay que considerar las instalaciones, el equipamiento y el personal. En relación a las instalaciones es fundamental contar con el espacio físico adecuado, que idealmente debe planificarse con antelación (2). Cuando no existe el espacio ideal, se debe adaptar el laboratorio, separando las áreas como para evitar contaminación con amplicones (Figura 8).

En relación al equipamiento y reactivo deben elegirse aquellos aprobados para uso en diagnóstico in vitro (IVD), ya sea por la FDA (Food and Drug Administration) o por la CE (autorización europea). En relación al personal para trabajar en un laboratorio de biología molecular debemos seleccionarlo de acuerdo a sus cualidades profesionales (competencias en el área y en gestión de calidad) y personales (capacidad de concentración y de trabajo en equipo). Este último punto es extremadamente importante para evitar contaminación con productos de PCR, que es el principal problema de este tipo de laboratorio.

Para argumentar la necesidad de implementar un laboratorio de biología molecular hay que tomar en cuenta la complejidad del centro clínico, necesidad de los médicos, sensibilidad de las técnicas, costo beneficio y contingencia. En relación a esto último, en nuestra experiencia, el brote de Influenza H1N1 de 2009, nos permitió implementar la Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) en tiempo real.

Los elementos clave de un laboratorio de biología mole-

Figura 8. Separación de las áreas y flujo de trabajo unidireccional en el laboratorio de biología molecular.



cular es la separación de las áreas y un flujo de trabajo unidireccional (Figura 8).

Finalmente, el laboratorio de biología molecular debe ser incorporado al sistema de gestión de calidad al igual que otras áreas de laboratorio, lo cual incluye manejo de la documentación, realización de control de calidad, hacer la verificación o validación de método molecular, auditorías, manejo de no conformidades y otras (9).

### Conclusiones

La implementación de un laboratorio moderno implica varios requisitos que incluyen una planificación adecuada del espacio físico e infraestructura o una adecuación del flujo de trabajo cuando esto no es posible, incorporación de equipamiento automatizado e integrado con el sistema informático, el adecuado manejo de los desechos y la incorporación del laboratorio a un sistema de gestión de calidad, entre otros.

Cuando existe planificación se obtienen resultados óptimos.

Una vez implementado, el sistema debe permitir trazabilidad de los resultados, facilidad de acceso a la información, sistemas de alerta, trabajo en un ambiente bioseguro y principalmente la entrega de resultados fiables y oportunos al usuario.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

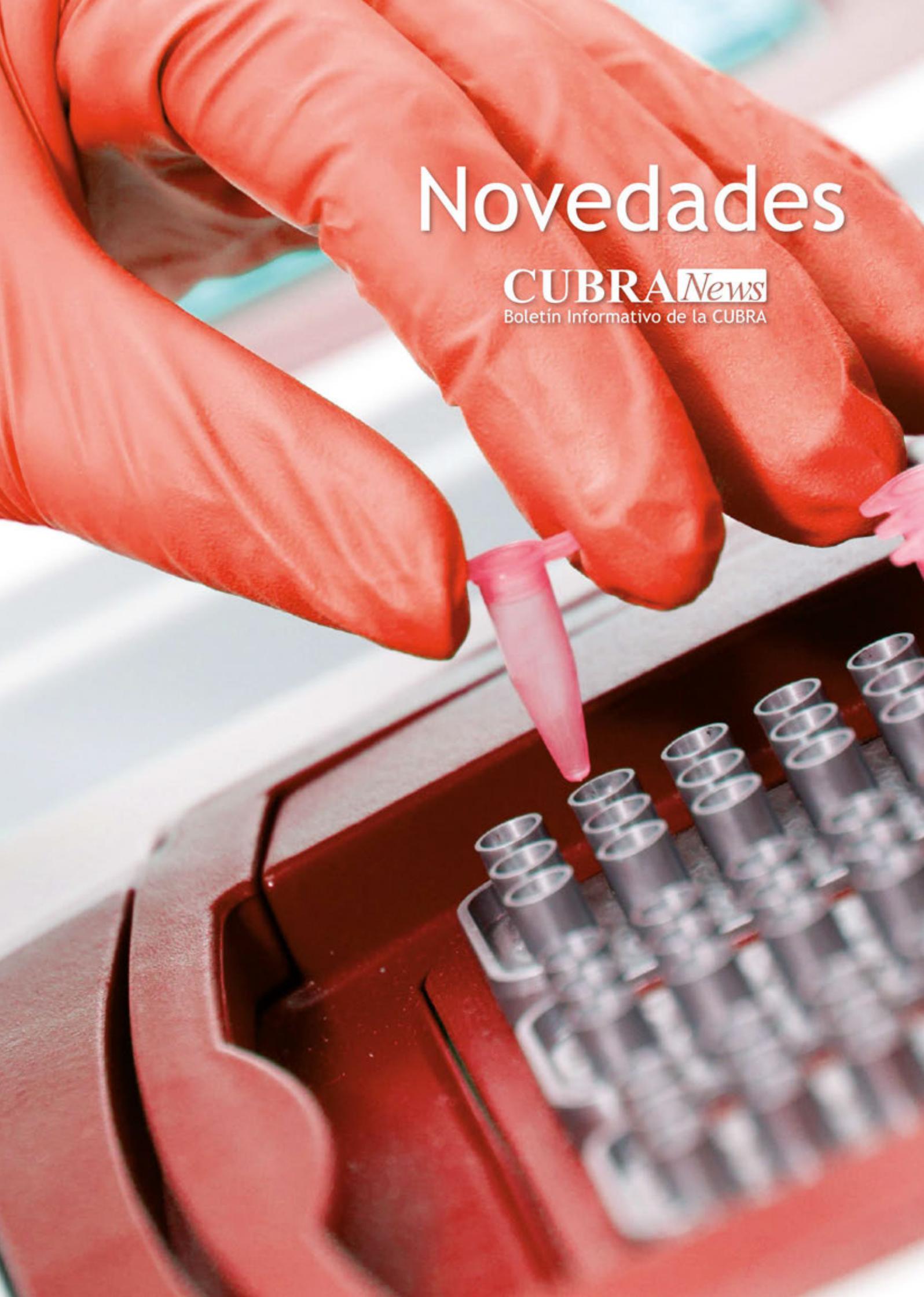
### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González de Buitrago JM. Técnicas y Métodos de Laboratorio Clínico. Ed. Masson. 2ª Edición. 2004.
2. Ministerio de Salud. División de Inversiones y Desarrollo de la Red Asistencial Unidad de Estudios y Normas. 1997. Guía de Planificación y diseño de Laboratorios Clínicos.
3. Da Rin G. Pre-analytical workstations: a tool for reducing laboratory errors. Clin Chim Acta. 2009; 404 (1):68-74. .
4. Instituto Nacional de Normalización. Laboratorios clínicos-Requisitos para la calidad y la competencia. Norma Chilena 2ª Edición. 2013.
5. Novak SM, Marlowe EM. Automation in the clinical microbiology laboratory. Clin Lab Med. 2013; 33(3):567-88.
6. García P, Allende F, Legarraga P, Huilcaman M, Solari S. Bacterial identification based on protein mass spectrometry: A new insight at the microbiology of the 21st century. Rev Chilena Infectol. 2012; 29(3):263-72.
7. Bustamante V, Meza P, Román JC, García P. Evaluation of an automated streaking system of urine samples for urine cultures Rev Chilena Infectol. 2014; 31(6):670-5.
8. Rhoads DD, Novak SM2, Pantanowitz L. A review of the current state of digital plate reading of cultures in clinical microbiology. J Pathol Inform. 2015; 28(6):23.
9. Burd EM. Validation of laboratory-developed molecular assays for infectious diseases Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):550-76. ◆

# Novedades

**CUBRA** *News*

Boletín Informativo de la CUBRA



# Nueva Comisión Directiva (periodo 2019-2021) de la Asociación Bioquímica de Salta

Tenemos el agrado de poner en su conocimiento que el día 15 de mayo del corriente año, en Asamblea General Ordinaria, se conformó la nueva Comisión Directiva (periodo 2019-2021) de nuestra Institución, de la siguiente manera:

**Presidente:** Dra. SILVIA ALEJANDRA DIB ASHUR

**Vice-presidente:** Dr. JULIO CESAR OULIER

**Secretaria:** Dra. ELSA VICTORIA ÁLVAREZ

**Pro-secretaria:** Dra. MARÍA EMILIA BLANCO

**Tesorera:** Dra. ALICIA MÓNICA DI FONZO

**Pro-tesorera:** Dra. ROSALÍA HERNÁNDEZ ZANOTTI

**Vocal I:** Dr. LUIS MILTON MOREY

**Vocal II:** Dra. MARÍA CRISTINA LACONI

**Vocal III:** Dra. EUGENIA MOHNBLATT

**Vocal Suplente I:** Dra. CATALINA MOVSOVICH

**Vocal Suplente II:** Dra. LIANA CARINA ROTTIGNI

**Vocal Suplente III:** Dra. MARÍA LAURA YAZLLE

**Órgano de Fiscalización Titular:** Dra. STELLA MARIS AZAR

**Órgano de Fiscalización Suplente:** Dr. RENEE OSCAR RODRIGUEZ

**Titular Tribunal de Honor:** Dra. MARÍA CECILIA ARIAS

**Titular Tribunal de Honor:** Dr. ARMANDO LOVAGLIO

**Titular Tribunal de Honor:** Dra. ANA MARÍA FERNÁNDEZ

**Suplente Tribunal de Honor:** Dra. MARÍA CRISTINA PERETTI

**Suplente Tribunal de Honor:** Dra. NORMA ZULMA SAIFIR

Sin otro particular, saludamos cordialmente.



## COMISIÓN DIRECTIVA

Teléfonos: 0387-4217722/4310778

Mail: [asocbioquimicasalta@gmail.com](mailto:asocbioquimicasalta@gmail.com) ♦

# 62 años de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA

El jueves 23 se conmemoró el 62 aniversario de la creación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA por Decreto Ley 5293 del 24 de mayo de 1957 del Poder Ejecutivo Nacional. En dicha celebración se hizo presente el Dr. Agustín J. Bolontrade, prosecretario de la CUBRA, haciendo entrega de una placa recordatoria en manos de la Decana Prof. Dra. Cristina T. Arranz

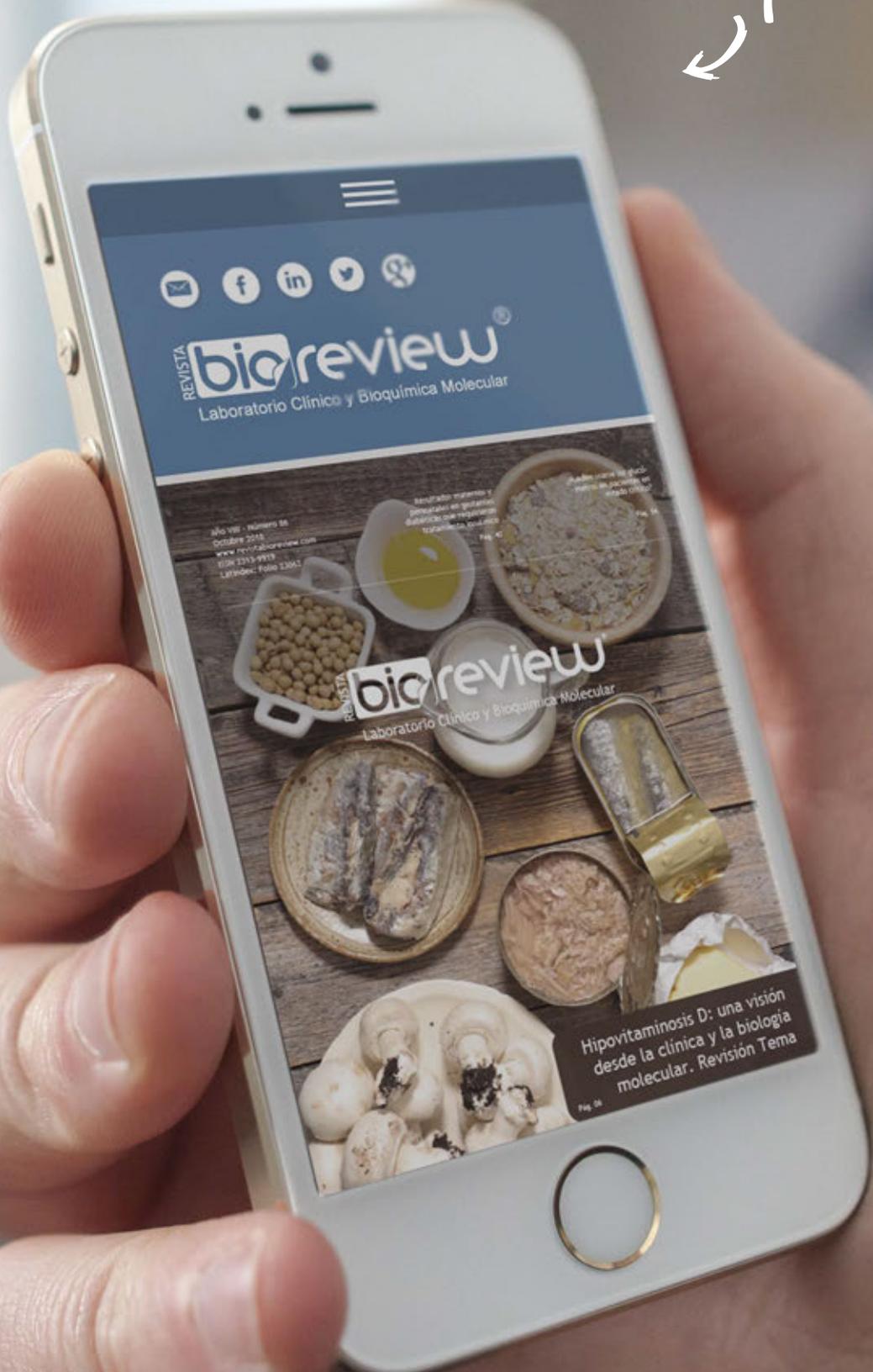
El acto estuvo presidido por la decana; el vicedecano, Dr. Pablo Evelson; y la secretaria de Posgrado, Dra. Gabriela Berg. En el mismo también se realizó la entrega de diplomas a alumnos, profesores, y se reconoció a tres de ellos por su trayectoria, los Profesores Doctores Consultos Osvaldo Cascone, Silvia Hajos y Nora Slobodianik.

En uso de la palabra la Decana remarcó que la Institución realiza una fuerte actividad de vinculación y transferencia en áreas de fuerte impacto social, como identificación genética, análisis clínicos, toxicología, sanidad ambiental y salud pública, por citar algunas; y asume el permanente desafío de lograr una muy alta calidad en la formación y actualización profesional, sin perder de vista la producción científica y el desarrollo tecnológico, así como su inserción social a través de una amplia actividad en extensión universitaria.

También resaltó la importancia que tiene para ellos el trabajo conjunto con las asociaciones de profesionales como CUBRA, y la importancia del seguimiento de las necesidades de los profesionales que la Facultad entrega a la Sociedad. ♦



Revista Bioreview  
donde quieras,  
cuando quieras



# Agenda

## FORMACIÓN CON MODALIDAD A DISTANCIA

### *Curso de hematología gratuito - FUPAU-ORION*

Tel/Fax: +54 11 4394 4337

presidencia@fupau.org.ar

www.fupau.org.ar

El curso puede realizarse en Inglés, Francés, Italiano, Polaco, Holandés, Alemán, Portugués o Español.

Inscripciones todo el año:

corberand.j@chu-toulouse.fr

### *Curso de Actualización en Psicofarmacología*

Consultar fecha de inicio (cada módulo prevé una dedicación de 120 horas distribuidas en 3 meses)

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

bioquimicos@cofybcf.org.ar;

educacioncontinua@cofybcf.org.ar

www.cofybcf.org.ar

### *Actualización en Hemostasia y Coagulación*

Inscripción permanente

Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)

formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

http://www.fcb.unl.edu.ar/app/cursos.php

### *Monitoreo Terapéutico de Drogas*

Inscripción permanente

Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)

formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

http://www.fcb.unl.edu.ar/app/cursos.php

### *Líquidos de punción: laboratorio bioquímico-clínico*

Inscripción permanente

Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)

formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

http://www.fcb.unl.edu.ar/app/cursos.php

### *Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos*

Inscripción permanente

Organiza UNL

(Universidad Nacional del Litoral)

formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

http://www.fcb.unl.edu.ar/app/cursos.php

### *Curso sobre Micología Médica*

Inscripciones abiertas

Organiza Fundación Química Argentina

info@fundacionquimica.org.ar

### *Curso Estadística Básica*

Disponibilidad continua

Organiza GMigliarino Consultores

info@gmigliarino.com

www.gmigliarino.com/Cursos/130

### *Manejo Práctico de las Alteraciones del Ciclo y Amenorreas*

Contarán con 120 días para completar el curso

administracion@saegre.org.ar; saegre@saegre.org.ar

www.saegre.org.ar/curso\_online\_amenorreas.asp

### *El laboratorio en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (Curso Online)*

Contarán con 90 días para completar el curso.

administracion@saegre.org.ar; saegre@saegre.org.ar

www.saegre.org.ar/curso\_online\_laboratorio.asp

### *Diagnóstico y manejo práctico de la Osteoporosis (Curso Online)*

Contarán con 90 días para completar el curso.

administracion@saegre.org.ar; saegre@saegre.org.ar

www.saegre.org.ar/curso\_online\_osteoporosis.asp#

### *Actualizaciones en Hematología y Hemostasia*

5 de julio de 2019

Organiza Asociación de Bioquímicos de la Ciudad de Buenos Aires

info@cababc.com

cursosabcba@gmail.com

www.cababc.org.ar/cursos.html

### *El Citodiagnóstico en el Laboratorio General*

11 de julio de 2019

Organiza Asociación de Bioquímicos de la Ciudad de Buenos Aires

info@cababc.com

cursosabcba@gmail.com

www.cababc.org.ar/cursos.html

*Drogas de Abuso (Primera Parte)*

7 de agosto de 2019

Organiza Asociación de Bioquímicos de la Ciudad de Buenos Aires  
info@cababc.com  
cursosabcba@gmail.com  
www.cababc.org.ar/cursos.html

*Análisis Estadístico de Datos Continuos y Categóricos con Software Libre R aplicado a Ciencias de la Salud*

23 de agosto al 29 de noviembre de 2019

CABA, Argentina  
Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)  
posgrado@ffyb.uba.ar

*Metabolismo Cardíaco e Intervenciones Cardioprotectoras. Tercera edición*

2 de septiembre al 4 de octubre de 2019

CABA, Argentina  
Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)  
posgrado@ffyb.uba.ar

**FORMACIÓN CON MODALIDAD PRESENCIAL**

**ARGENTINA**

*VI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2019 - 2020*

Consultar fecha de inicio  
Córdoba, Argentina  
Organiza SAEGRE  
saegre@saegre.org.ar  
www.saegre.org.ar/cursos\_cordoba\_2019\_2020.asp

*VI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Buenos Aires 2019 - 2020*

Consultar fecha de inicio  
CABA, Argentina  
Organiza SAEGRE  
saegre@saegre.org.ar  
www.saegre.org.ar/cursos\_bs\_as\_2019-2020.asp

*Enterobacterias y Vibrio cholerae: Actualización con el Uso de Nuevas Herramientas Diagnósticas*

24 al 28 de junio de 2019

CABA, Argentina  
micaffer@anlis.gov.ar  
mrvinas@anlis.gov.ar

*Analista de Riesgo. Curso de Perfeccionamiento: Gestión del Riesgo en Proveedores. Gestión del Riesgo en Auditorías Internas*

Junio de 2019  
CABA, Argentina  
Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)  
posgrado@ffyb.uba.ar

*La Citología en el Laboratorio Clínico*

3 de junio al 28 de junio de 2019  
CABA, Argentina  
Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)  
posgrado@ffyb.uba.ar

*Principios de Nanobiotecnología*

3 al 7 de junio de 2018  
CABA, Argentina  
Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)  
posgrado@ffyb.uba.ar

*II Congreso Científico Profesional de Bioquímica*

5 al 7 de junio de 2019  
Córdoba, Argentina  
graduados@fcq.unc.edu.ar - fcq.unc.edu.ar

*Introducción a Big Data y Machine Learning en las Ciencias Biomédicas*

6 de junio al 11 de julio de 2019  
CABA, Argentina  
Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)  
posgrado@ffyb.uba.ar

*Genética Forense: Análisis Estadístico para el Establecimiento de Vínculos de Parentesco*

10 al 14 de junio de 2019  
CABA, Argentina  
Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)  
posgrado@ffyb.uba.ar

# Agenda

## *5° Congreso Bioquímico del Litoral*

12 al 14 de junio de 2019

Santa Fe, Argentina

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

## *Genética Forense: Análisis Estadístico para el Establecimiento de Vínculos de Parentesco*

10 al 14 de junio de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

## *XVII Latin American Thyroid Society Congress 2019*

20 al 23 de junio de 2019

CABA, Argentina

[registrationargentina@mci-group.com](mailto:registrationargentina@mci-group.com)

## *Señales de Transducción que participan en la Regulación del Crecimiento Celular (Teórico)*

24 de junio al 1 de julio de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

## *Interacciones entre Biomoléculas. Herramientas Teóricas y Experimentales para su Estudio*

24 de junio al 5 de julio de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

## *Biotecnología Vegetal: Producción de Compuestos de Interés Farmacéutico en Cultivos in Vitro*

24 de junio al 5 de julio de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

## *Detección de Proteínas Alergénicas en Alimentos*

25 al 28 de junio de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

## *Taller de Casos Clínicos. Departamento de Osteología y Metabolismo Mineral de la SAEM*

28 de junio de 2019

CABA, Argentina

[www.saem.org.ar/actividades-cientificas/documentos/2019/saem-osteologia-2019.pdf](http://www.saem.org.ar/actividades-cientificas/documentos/2019/saem-osteologia-2019.pdf)

## *Actualización sobre el Impacto del Estrés: su prevención y manejo*

5 de julio de 2019

CABA, Argentina

Organiza SAEM (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo)

[www.saem.org.ar/actividades-cientificas/documentos/2019/programa-jornadas-dpto-psiconeur.pdf](http://www.saem.org.ar/actividades-cientificas/documentos/2019/programa-jornadas-dpto-psiconeur.pdf)

## *Genética y ómicas*

29 de julio al 2 de agosto de 2019

Salta, Argentina

Organiza Universidad Nacional de Salta

[postgradofcn@unsa.edu.ar](mailto:postgradofcn@unsa.edu.ar)

## *Metodología de la Investigación*

30 de julio al 26 de noviembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

## *Muerte Celular. Blanco terapéutico en Autoinmunidad, Neurodegeneración, Isquemia y Cáncer*

2 de agosto al 11 de octubre de 2019

CABA, Argentina

[curso.muerte.celular@gmail.com](mailto:curso.muerte.celular@gmail.com)

## *Metodología y Aplicación de Radioisótopos para profesionales de la Biomedicina (Teórico - Práctico)*

5 de agosto al 27 de octubre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

## *Formulación de Cosméticos I. Materias Primas*

6 de agosto al 19 de noviembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

*Introducción a la Cromatografía Líquida de Alta Performance acoplada a Espectrometría de Masa*

7 al 9 de agosto de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*Técnicas de Análisis y Caracterización de Polímeros / Biopolímeros, Nanocompuestos y Materiales Derivados*

12 la 16 de agosto de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*73° Congreso Argentino de Bioquímica*

20 al 23 de agosto de 2019

CABA, Argentina

Organiza Asociación Bioquímica Argentina

www.aba-online.org.ar

*Análisis Matemático de Reacciones Bioquímicas*

27 de agosto al 26 de noviembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*Proteínas de Membrana*

2 al 13 de septiembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*Introducción a la Síntesis Orgánica*

2 de septiembre al 25 de noviembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*29° Congreso Argentino e Internacional de Terapia Intensiva*

4 al 6 de septiembre de 2019

Mendoza, Argentina

Organiza Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

informes.congreso2019@sati.org.ar

<https://congresos.sati.org.ar/index.php>

*Enfermedades de Transmisión Sexual. Diagnóstico de Laboratorio de las Infecciones Genitales*

9 al 13 de septiembre de 2019

CABA, Argentina

ets@anlis.gov.ar

*Actualización en Metodología de Radioisótopos para graduados del área de la Biomedicina*

16 de septiembre al 2 de noviembre de 2018

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*Metodología para la Evaluación de Estrés Oxidativo en Patologías Humanas*

16 al 30 de septiembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*Métodos para el Estudio Conformacional de Proteínas y sus Interacciones*

16 al 30 de septiembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*Capacitación Práctica en Técnicas de Microscopía de Fluorescencia*

23 al 27 de septiembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

*XV Congreso Argentino de Microbiología (CAM 2019)*

25 al 27 de septiembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza Asociación Argentina de Microbiología

info@aam.org.ar

<http://microbiologia2019.aam.org.ar/>

*Congreso Nacional Bioquímico CUBRA XV*

25 al 27 de septiembre de 2019

Resistencia, Chaco; Argentina

Organiza Colegio Bioquímico del Chaco

info@congresocubra.com - [www.congresocubra.com](http://www.congresocubra.com)

# Agenda

## *XXIV Congreso Argentino de Hematología*

2 al 5 de octubre de 2019

Mendoza, Argentina

Organiza la Sociedad Argentina de Hematología

sah@sah.org.ar

<http://www.sah.org.ar/>

## *X Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo*

3 al 5 de octubre de 2019

Mendoza, Argentina

grupocitometria@gmail.com

## *La arquitectura del Genoma: su expresión en los fenotipos y las poblaciones*

6 al 9 de octubre de 2019

Mendoza, Argentina

Organiza ALAG (Asociación Latinoamericana de Genética)

<http://alagenet.org/novedadesalag-2/alag-2019/>

## *Genética Forense: Análisis Estadístico de Evidencias de Interés Pericial, Mezclas de Fluidos y Muestras Degradadas*

15 al 18 de octubre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

## *XXI Congreso SAEM*

22 al 24 de octubre de 2019

CABA, Argentina

Organiza Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

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

## *Métodos Computacionales para el ajuste de Ecuaciones a Datos Experimentales. Diseños de Experimentos, Análisis de Datos y Formulación de Modelos*

28 de octubre al 12 de noviembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

## *Biodegradación de Efluentes Industriales*

5 de noviembre al 19 de diciembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

## *21° RICS. Reunión de Investigación en Ciencias de la Salud*

11 y 12 de noviembre de 2019

Tucumán, Argentina

depinvesfm@gmail.com

## *Curso básico Teórico Práctico de HPLC-PDA*

27 al 30 de noviembre de 2019

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

## *19<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology*

4 al 7 de octubre del 2020

CABA, Argentina

ice2020@mci-group.com

<https://ice-2020.com/>

## **ALEMANIA**

### *16<sup>th</sup> International Workshop on Langerhans Cells*

3 al 6 de octubre de 2019

Mainz, Alemania

[www.lc2019.de/index.php?id=21033](http://www.lc2019.de/index.php?id=21033)

### *XXIV IFCC-EFLM Euromedlab Munich 2021*

16 al 20 de mayo de 2021

Munich, Alemania

[www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences](http://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences)

## **BOLIVIA**

### *Enzimología Clínica*

12 y 13 de junio 2019

La Paz, Bolivia

14 y 15 de junio de 2019

Sucre, Bolivia

Organiza Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica  
sociedad.bioquimica.bolivia@gmail.com

*Gerenciamiento de la Calidad en Servicios de Salud,  
Laboratorio Clínico*

10 y 11 de julio de 2019

Santa Cruz, Bolivia

12 y 13 de julio de 2019

Cochabamba, Bolivia

Organiza Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica  
sociedad.bioquimica.bolivia@gmail.com

## BRASIL

*46° Congresso Brasileiro de Análises Clínicas*

16 al 19 de junio de 2019

Belo Horizonte, Brasil

geral@sbac.org.br

www.sbac.org.br/cbac

*53° Congresso Brasileiro de Patología Clínica*

24 al 27 de septiembre de 2019

Rio de Janeiro, Brasil

<http://congresso.sbac.org.br/2019/>

## CHILE

*ALAPAC 2020 - XXV Congreso de la Asociación  
Latinoamericana de Patología Clínica / Medicina de  
Laboratorio. XVII Congreso de la Sociedad Médica de  
Laboratorio de Chile*

19 al 21 de octubre de 2020

Santiago, Chile

<https://smlc.cl/congreso-alapac-2020/>

## COREA DEL SUR

*IFCC WorldLab Seoul 2020. 24th International Congress of  
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

24 al 28 de mayo 2020

Seúl, Corea del Sur

info@seoul2020.org

[www.seoul2020.org/2020/home](http://www.seoul2020.org/2020/home)

## ESPAÑA

*LABCLIN 2019. XIII Congreso Nacional del Laboratorio  
Clínico*

23 al 25 de octubre de 2019

Sevilla, España

labclin2019@pacifico-meeting.com

[www.labclin2019.es](http://www.labclin2019.es)

## INDIA

*15th APFCB. Asian - Pacific Federation For Clinical  
Biochemistry and Laboratory Medicine Congress*

17 al 20 de noviembre de 2019

Jaipur, India

apfcbcongress2019@gmail.com

[www.apfcbcongress2019.org](http://www.apfcbcongress2019.org)

## ITALIA

*XXV IFCC - EFLM Worldlab-Euromedlab Rome 2023*

21 al 25 de mayo de 2023

Roma, Italia

[www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences](http://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences)

## MÉXICO

*Casos Clínicos Hematológicos*

10 de agosto de 2019

México DF, México

info@luriana.com

[www.luriana.com/cursos?id=90](http://www.luriana.com/cursos?id=90)

*IV Congreso Internacional de Hemostasia y Trombosis*

21 al 24 de agosto de 2019

Queretaro, México

trombosisyhemostasiacongreso@gmail.com

## PANAMÁ

*XXIV COLABIOCLI Panamá 2019*

10 al 13 de septiembre de 2019

Panamá, Panamá

[www.colabioclipanama2019.com](http://www.colabioclipanama2019.com)

# Agenda

## RUMANIA

*3<sup>rd</sup> Conference of Romanian Association of Laboratory Medicine (RALM)*

5 al 7 de junio de 2019  
Iasi, Rumania  
[www.congres-amlr.ro](http://www.congres-amlr.ro)

## POSTGRADOS

*Diplomado Semipresencial. Microbiología Clínica*

3 de junio de 2019  
Tuxtla, Chiapas; México  
[info@luriana.com](mailto:info@luriana.com)  
[www.luriana.com/cursos?id=85](http://www.luriana.com/cursos?id=85)

*Diplomado On Line. Bacteriología Clínica*

24 de junio de 2019  
[info@luriana.com](mailto:info@luriana.com)  
[www.luriana.com/cursos?id=88](http://www.luriana.com/cursos?id=88)

*Diplomado On Line. Inmunología*

22 de julio de 2019  
[info@luriana.com](mailto:info@luriana.com)  
[www.luriana.com/cursos?id=89](http://www.luriana.com/cursos?id=89)

*Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada*

Inscripción abierta  
Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)  
[cytbioq@fcb.unl.edu.ar](mailto:cytbioq@fcb.unl.edu.ar)  
[posgrado@fcb.unl.edu.ar](mailto:posgrado@fcb.unl.edu.ar)  
[www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-bioquimica-y-biologia-aplicada](http://www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-bioquimica-y-biologia-aplicada)

*Doctor en Ciencias Biológicas*

Inscripción abierta  
Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)  
[cytbioq@fcb.unl.edu.ar](mailto:cytbioq@fcb.unl.edu.ar)  
[posgrado@fcb.unl.edu.ar](mailto:posgrado@fcb.unl.edu.ar)  
[www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-ciencias-biologicas](http://www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-ciencias-biologicas)

*Doctorado en Educación en Ciencias Experimentales*

Inscripción abierta  
Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)  
[cytbioq@fcb.unl.edu.ar](mailto:cytbioq@fcb.unl.edu.ar)  
[posgrado@fcb.unl.edu.ar](mailto:posgrado@fcb.unl.edu.ar)  
[www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-educacion-en-ciencias-experimentales](http://www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-educacion-en-ciencias-experimentales)

*Doctorado en Ciencias Biológicas*

Pre inscripciones abiertas  
Mendoza, Argentina  
Organiza Universidad Nacional de Cuyo  
[posgrado@fcm.uncu.edu.ar](mailto:posgrado@fcm.uncu.edu.ar)  
[www.probiol.uncu.edu.ar](http://www.probiol.uncu.edu.ar)

*Especialización en Vinculación y Gestión Tecnológica*

Inscripción abierta  
Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)  
[gtec@unl.edu.ar](mailto:gtec@unl.edu.ar)  
[www.unl.edu.ar/blog/carreras/especializacion-en-vinculacion-y-gestion-tecnologica](http://www.unl.edu.ar/blog/carreras/especializacion-en-vinculacion-y-gestion-tecnologica)

*Especialización en Química Clínica: área Química Clínica*

Inicio: 2019 (mes a confirmar)  
Preinscripción: a confirmar  
CABA, Argentina  
Organiza Universidad de Buenos Aires  
[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

*Especialización en Endocrinología*

Agosto de 2019  
Preinscripción de abril a julio de 2019  
CABA, Argentina  
Organiza Universidad de Buenos Aires  
[posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

*Maestría en Investigación Clínica*

Primer semestre de 2019  
Mendoza, Argentina  
Organiza Universidad Nacional de Cuyo  
[posgrado@fcm.uncu.edu.ar](mailto:posgrado@fcm.uncu.edu.ar)

*Magíster en Administración de Salud*

9 de agosto de 2019  
Santiago, Chile  
Organiza Universidad de Chile  
[contacto@fen.postgradochile.cl](mailto:contacto@fen.postgradochile.cl)

## CONCURSOS, BECAS, CONVOCATORIAS Y PREMIOS

### *Oferta Posición para Tesina de Grado*

Se buscan biólogos, biólogos moleculares o bioquímicos.

Tema del trabajo: Exocitosis de Gránulos Citotóxicos en Células CD: Mecanismos e implicancias en inmuno terapia contra el cáncer.

Lugar de trabajo: IHEM - CONICET Mendoza

Contactos: celesteruete@gmail.com; nadiaban-noud@gmail.com

### *Tesis de Licenciatura y/o doctoral*

Tema del trabajo: el laboratorio los mecanismos moleculares involucrados en la exocitosis del acrosoma del espermatozoide humano con especial énfasis en la determinación del rol de proteínas de fusión y segundos mensajeros. Esta exocitosis tan particular sucede en la vecindad del ovocito y es esencial para la fertilización. Actualmente estamos interesados en elucidar los mecanismos moleculares que gobiernan la apertura y expansión de los poros de fusión durante la exocitosis del acrosoma del espermatozoide humano. Interactuamos también con grupos que investigan estos fenómenos en otras células.

Nuestros abordajes experimentales incluyen ensayos funcionales, bioquímicos, de biología molecular, microscopías de fluorescencia convencional y una desarrollada en el laboratorio, expresión y purificación de proteínas recombinantes; interacciones entre proteínas; Western Blot; ensayos de pull down, etc. Gracias a una investigación de becarios del IHEM, reciente-

mente hemos enriquecido nuestro trabajo con abordaje bioinformáticos.

Estamos abiertos a propuestas novedosas de candidatos dispuestos a desarrollar sus propias ideas, a explorar aspectos aplicados y/o biotecnológicos, etc.

Requisitos: Estudiante avanzado o recibido recientemente con buen desempeño académico en carreras afines a la Biología, Medicina, Bioquímica, Biotecnología, Química u otras relacionadas.

Lugar de trabajo: IHEM-CONICET - Fac. de Ciencias Médicas, UNCuyo.

Contacto: los interesados deberán enviar un CV por e-mail a la Dra Claudia Nora Tomes, ctomes@fcm.uncu.edu.ar. Tel: +54 261 449 4143, int. 7015.

Más Información en <http://www.mendoza-CONICET.gov.ar/portal/ihem/paginas/index/tomes-claudia-nora>

### *Búsqueda de Candidato para Dirección de Tesina y Presentación a Beca Estímulo UBA*

Proyecto: diseño y caracterización de interruptores de ARN (toeholdswitches) adaptables a cambios emergentes de marcadores genéticos para detección de cepas bacterianas enterohemorrágicas.

Campos a aplicar: bioinformática, simulación, diseño molecular de interruptores ARN, biología molecular, microbiología, ensayos de fluorescencia, diseños de circuitos biológicos, biología sintética. Diseño de dispositivos de detección de microorganismos.

Lugar de trabajo: Cátedra de Biotecnología NA-

# Agenda

NOBIOTEC - CONICET - FFyB - UBA

## *Tesina de grado*

Laboratorio de Bionanotecnología busca estudiante para realizar tesina de grado

Los objetivos son:

- Diseño de nuevos materiales.
- Modulación de liberación de antimicrobianos alternativos.
- Caracterización fisicoquímica y evaluación de efecto in vitro.

Lugar de trabajo: Cátedra de Química Analítica Instrumental - Facultad de Farmacia y Bioquímica - UBA

Enviar CV a [mvtuttolomondo@gmail.com](mailto:mvtuttolomondo@gmail.com) o [galdo.juan89@gmail.com](mailto:galdo.juan89@gmail.com)

## *Convocatoria 2019. Beca doctoral CONICET*

Se busca graduado o estudiante de la carrera de Biología o de carreras afines para presentarlo a una beca doctoral del CONICET.

El candidato se unirá a un grupo que estudia, a nivel molecular diferentes etapas del ciclo de replicación de los virus de la inmunodeficiencia de simios (SIV) y de felinos (FIV). El FIV es un patógeno importante de gatos domésticos mientras que el SIV es internacionalmente empleado como modelo de las infecciones causadas por HIV en humanos. Por lo tanto, el estudio de estos virus es importante tanto para la medicina veterinaria como para la humana.

El candidato recibirá una sólida formación en

Biología Molecular, Biología Celular y Bioquímica de las Proteínas.

Los interesados deben enviar su CV junto con las calificaciones obtenidas durante la carrera (incluir aplazos) al Dr. José L. Affranchino, Laboratorio de Virología, CONICET - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Belgrano (UB), CABA; [jose.affranchino@comunidad.ub.edu.ar](mailto:jose.affranchino@comunidad.ub.edu.ar)

Beca doctoral UBA. Laboratorio de Neurobiología de las Adicciones.

*Se busca candidato/a para beca doctoral y candidato/a para beca postdoctoral CONICET 2019*

Tema: Efectos de disruptores endócrinos sobre el eje hipotálamo - hipofisiario

Objetivo: dilucidar mecanismos por los cuales la exposición al Bisfenol A (BPA) y a las benzofenonas 2 y 3 (BP2 y BP3) inducen un aumento de marcadores proinflamatorios y de autofagia en el sistema hipotálamo - hipofisiario, y alteran circuitos neuroendócrinos involucrados en la ingesta y la reproducción.

Modelos experimentales: líneas celulares (estudios in-vitro) y ratones (estudios in-vivo). Técnicas a utilizar: cultivos celulares, Western Blot, Real Time PCR, manejo de animales de laboratorio, inmunohistoquímica (entre otras).

Requisitos y perfil: promedio mayor a 7,5. Buena predisposición y trato. Capacidad de trabajo en equipo. Iniciativa.

Lugar de trabajo: Laboratorio de Neuroendocrinología. Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME). CABA.

Interesados enviar CV (incluyendo promedios con y sin aplazos) a: Dra. Marina Fernández, mfernandez@dna.uba.ar

*Búsqueda de estudiante para realizar Tesis de Doctorado*

Presentación a Beca de CONICET 2019

Tema: Células Madre Amnióticas Epiteliales: diferenciación hepática, caracterización y evaluación experimental de sus propiedades regenerativas.

Lugar de trabajo: Departamento de Química Biológica FCEN, UBA - Instituto de Química Biológica (IQUIBICEN), CONICET, UBA

Directora: Dra. Julieta Maymó (Laboratorio de la Dra. Cecilia Varone).

Página Web: <https://fmp-qb-iquibicen.webnode.com.ar/>

Requisitos: estar recibido para Abril del 2020. Esto permitirá su presentación a Beca Doctoral CONICET durante el 2019; promedio superior a 7,5; buena predisposición para el trabajo en equipo.

Contacto: los interesados enviar CV completo, con las materias cursadas y el promedio a la Dra. Julieta Maymó (julietamaymo@gmail.com)

*Laboratorio de bionanotecnología busca estudiante para realizar tesina de grado*

Objetivos: diseño de nuevos materiales, modulación de liberación de antimicrobianos alternativos, caracterización fisicoquímica y evaluación de efecto in vitro.

Interesados, enviar CV a mvtuttolomondo@gmail.com o galdo.juan89@gmail.com.

*Beca Doctoral CONICET 2019*

Tema: Internalización de Brucella Abortus

Las especies del género Brucella son patógenos intracelulares y constituyen los agentes causales de la brucelosis, una enfermedad que afecta a varias especies de mamíferos. Una etapa crucial durante el proceso infeccioso está constituida por la adhesión e internalización de la bacteria a la célula hospedadora

Actualmente, estamos caracterizando una familia de proteínas potencialmente en la entrada de Brucella a la célula huésped. El objetivo del trabajo de tesis es caracterizar el rol de los integrantes de esta familia de proteínas, así como la identificación de potenciales blancos celulares implicados en el proceso. Para ello, se abordará la temática desde un enfoque que contempla el uso de técnicas de biología molecular, bioquímica, biología celular, genética y patogénesis bacteriana.

Buscamos graduados o estudiantes avanzados (Biología, Bioquímica, Biotecnología o carreras afines) interesados y comprometidos con el desarrollo de una tesis doctoral.

Lugar de trabajo: Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, Universidad Nacional de San Martín.

Contacto: Dra. Inés Marchesini (imarchesini@iib.unsam.edu.ar). Enviar CV con promedio académico (incluyendo aplazos) y en lo posible, una breve carta de motivación.

# Índice



ALERE S. A.

Colec. Panamericana Oeste 264, 2° "A" - B1640EGP Martínez, Buenos Aires - +54 11 4834-5400 - [www.alere.com](http://www.alere.com)

Aviso en pág. 44



AVAN TECNOLOGÍAS IVD

Padre M. Ashkar 688 (Ex Monteagudo) CP 1672 -  
Gral. San Martín, Buenos Aires, Argentina - +54 11 4754 2168  
[www.avan.net.ar](http://www.avan.net.ar) - [ventas@avan.net.ar](mailto:ventas@avan.net.ar)

Aviso en pág. 15



LABORATORIOS BACON S. A. I. C.

Tel: +54 11 4709 0171. Interno: 232  
Fax: +54 11 4709 2636 Uruguay 136, Vicente López  
B1603DFD Buenos Aires Argentina  
[www.bacon.com.ar](http://www.bacon.com.ar) - [marketing@bacon.com.ar](mailto:marketing@bacon.com.ar)

Aviso en pág. 10



BERNARDO LEW E HIJOS S.R.L

Perú 150, Bahía Blanca, Argentina  
+54 291 455 1794 - [info@bernardolew.com.ar](mailto:info@bernardolew.com.ar)  
[www.bernardolew.com.ar](http://www.bernardolew.com.ar)

Aviso en pág. 8/9



BG ANALIZADORES S. A.

Aráoz 86, C1414DPB, CABA  
Tel. +54 11 4856 2024. Fax. +54 11 4856 5652  
[bga@bganalizadores.com.ar](mailto:bga@bganalizadores.com.ar) - [www.bganalizadores.com.ar](http://www.bganalizadores.com.ar)

Aviso en pág. 33/39



BIOARS S. A.

Estomba 961 Ciudad de Buenos Aires Argentina  
+54 11 4555 4601 [seccom@bioars.com.ar](mailto:seccom@bioars.com.ar)  
[www.bioars.com.ar](http://www.bioars.com.ar)

Aviso en pág. 31



BIODIAGNÓSTICO

Av. Ing. Huerto 1437 P. B. "I" C1107AP3, Bs. As. Argentina  
+54 11 43009090 [info@bioDiagnóstico.com.ar](mailto:info@bioDiagnóstico.com.ar)  
[www.biodiagnóstico.com.ar](http://www.biodiagnóstico.com.ar)

Aviso en pág. 21/39/45



DIAGNOSMED S.R.L

Conesa 859 Capital Federal (CP: 1426) - Tel: (011) 45522929  
[www.diagnosmed.com](http://www.diagnosmed.com)

Aviso en pág. 12



DICONEX S. A.

Torcuato de Alvear 46 (1878), Quilmes, Argentina - Líneas Rotativas:  
+54 11 4252 2626 - [info@diconex.com](mailto:info@diconex.com) [www.diconex.com](http://www.diconex.com)

Aviso en pág. 11



JS MEDICINA ELECTRÓNICA S.R.L

Bolivia 462 (B1603CFJ) Villa Martelli, Buenos Aires - +54 11 4709 7707  
[marketing@jsweb.com.ar](mailto:marketing@jsweb.com.ar) - [www.jsweb.com.ar](http://www.jsweb.com.ar)

Aviso en pág. 28/49



**FUJIREBIO**

contacto.latam@fujirebio.com  
+52 1 55 6696 5453 - www.fujirebio.com  
Aviso en pág. 23



**GEMATEC EQUIPAMIENTO PARA MEDICINA**

Avalos 3651, (1605) Munro, Buenos Aires, Argentina.  
+54 11 4512-5666 y líneas rotativas. - info@gematec.com.ar  
Aviso en pág. 29/51



**GLYMS INFORMACIÓN EN TIEMPO REAL**

Piedras 519 8-A, Capital Federal, República Argentina  
+54 011 4331 4512 - administracion@glyms.com.  
Aviso en pág. 47



**IAC INTERNACIONAL**

Av. Luro 7113, Mar del Plata, Bs. As. Argentina  
+54 223 478 3900  
ventas@iacinternacional.com.ar  
www.iacinternacional.com.ar  
Aviso en pág. 14



**INSTRUMENTAL BIOQUÍMICO S. A.**

Venezuela 3755. Villa Martelli, Bs. As. Argentina  
+54 11 4709 7700  
info@instrumentalb.com.ar  
www.instrumentalb.com.ar  
Aviso en pág. 19



**Labmedicina**

ANÁLISIS CLÍNICOS

**LABORATORIO DE MEDICINA**

M.R. Trelles 1566 (C1416BRJ) +54 11 5263 991  
info@labmedicina.com - Aviso en pág. 13



MONTEBIO

**MONTEBIO**

Oficina y depósito: Vera 575 CABA  
Tel. +54 11 4858 0636 rotativas.  
www.montebio.com.ar / info@montebio.com.ar  
Aviso en pág. 17



**NORCES**

Santa Fe 2873/75 - S2002KTM Rosario, Argentina  
+54 0342 455 5350 info@norces.com www.norces.com  
Aviso en pág. 22



**PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I.**

Rawson 3150, B1610BAL - Ricardo Rojas, Tigre  
Buenos Aires, Argentina - www.roche.com.ar  
+54 11 5129 8630 - Aviso en pág. 21



**TECNOLAB S. A.**

Estomba 964, CABA, Argentina - +54 11 4555 0010 / 4859 5300  
info@tecnolab.com.ar www.tecnolab.com.ar  
Aviso en pág. 37

Somos  
**bioquímicos.**  
Conocemos las  
necesidades  
del sector”



Somos el único multimedios especializado en  
laboratorios de diagnóstico e investigación  
Somos también el único multimedios con respaldo nacional e internacional



4 medios | 16 canales | revista impresa, 9 redes sociales, 2 tabloides  
digitales, pageflip book, sistemas de información por newsletter

REVISTA **bio**review®

**CUBRA**News

BIO  
Newsletter

**RW**  
Newsletter

## ¿Quiénes somos?

Somos un **equipo de profesionales** de la bioquímica, de la comercialización y de la comunicación, con amplia experiencia en medios gráficos tradicionales y digitales.

Desarrollamos productos dinámicos, con contenidos de interés para **el público target** de nuestros patrocinantes,

que aseguran la llegada de las marcas, productos y servicios a sus consumidores.

La integración complementaria de nuestros **cuatro medios** garantizan el **impacto** de las campañas publicitarias difundidas a través nuestro.



**Sergio Sainz**  
**Director Gral. de Medios**

Bioquímico y Farmacéutico | Esp. en Gestión de Entidades de Nivel Superior | Esp. en Gestión de PyMES  
Mag. en Endocrinología | Sección de Endocrinología y Enf. Metabólicas en RedBio Laboratorios | Prof. Tit. de Grado, Univ. Juan A. Maza | Docente investigador



**Griselda Basile**  
**Directora de Contenidos**

Bioquímica y Farmacéutica | Maestrando en Ingeniería en Calidad | Especialización en Gestión de PyMES | Directora de Gestión de la Calidad en RedBio Laboratorios



**María Florencia Manino Roby**  
**Agente Comercial de Cuentas**

Comunicadora Social  
Técnica en marketing



**Cyntia Perez**  
**Social Media Manager**  
Especializada en RRPP y Protocolo



**Lucía Zandanel Terán**  
**Directora de Arte y Desarrollo Digital**  
Diseñadora Gráfica y Editorial  
Diseñadora Industrial de Productos  
Diseñadora y Desarrolladora Web

Mantente actualizado. Sigue a CubraNews en Facebook!  
Visita el sitio web: [www.cubranews.com.ar](http://www.cubranews.com.ar)

