

Revista Mexicana de

Patología Clínica

Y MEDICINA DE LABORATORIO

Volumen 66, Número 2 / Abril-Junio 2019

Editorial

**Relación de la peroxidación lipídica
con parámetros glucémicos
en pacientes diabéticos tipo 2**

**Incertidumbre de medida
en laboratorios de análisis médicos**

**Diagnóstico prenatal no invasivo de
aneuploidía fetal en sangre materna**

**Enfermedad hepática y laboratorio
clínico**

**Interpretación clínica de la citometría
hemática en el paciente grave.
El enfoque del intensivista**

Síndrome de ovario poliquístico

Órgano Oficial:

Asociación Latinoamericana de
Patología Clínica/Medicina
de Laboratorio (ALAPAC/ML)

Federación Mexicana de
Patología Clínica (FEMPAC)



Disponible en versión completa en:
www.medigraphic.com/patologiaclinica

2



Certificaciones y acreditaciones nacionales e internacionales en el 100% de nuestros procesos.

- Acreditación en la Norma ISO 15189:2007
- Acreditación del College of American Pathologists CAP
- Certificación NCSP de Trazabilidad de Hemoglobina glicosilada

Nosotros podemos afirmarlo.

Y nuestro SERVICIO lo confirma:

- Personal altamente calificado
- Atención personalizada
- Amplio menú de pruebas
- Protocolos de investigación
- Cobertura a nivel nacional

En CARPERMOR podemos afirmarlo...
porque estamos comprometidos con la calidad,
damos el mejor resultado.

Contenido / Contents

- 60 Editorial**
Zamora Palma Alberto
- 61 Relación de la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos en pacientes diabéticos tipo 2**
Relationship between lipid peroxidation and glycemic parameters in type 2 diabetes mellitus patients
Vázquez Silva Y, Piña Nepal JC, Lozano Casanova J, Mederos Pérez I, Savín Machado K
- 68 Incertidumbre de medida en laboratorios de análisis médicos**
Measurement uncertainty in medical analysis laboratories
Carboni Huerta Roberto, Sáenz Flor Klever
- 74 Diagnóstico prenatal no invasivo de aneuploidía fetal en sangre materna**
Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidia in maternal blood
Zamora Palma Alberto
- 81 Enfermedad hepática y laboratorio clínico**
Liver disease and clinical laboratory
Barba Evia José Roberto
- 100 Interpretación clínica de la citometría hemática en el paciente grave. El enfoque del intensivista**
Clinical evaluation of hematic cytometry in critical ill patient. The intensivist point of view
Monares-Zepeda Enrique, Ríos-Ayala Martín Armando, Garza-De la Maza Arturo
- 107 Síndrome de ovario poliquístico**
Polycystic ovary syndrome
Barba Evia José Roberto

Revista Mexicana de Patología Clínica y MEDICINA DE LABORATORIO

DIRECTORIO

Editor: Dr. Alberto Zamora Palma

COMITÉ EDITORIAL

Área de Bacteriología

Dra. Silvia Giono Cerezo

Investigador Titular. SNI: Nivel I. Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México, D.F.

Área de Banco de Sangre y Medicina Transfusional

Dr. Héctor Rodríguez-Moyado

Ex-Director del Banco Central de Sangre CMN Siglo XXI, IMSS. Miembro Honorario de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. Miembro Titular de la Asociación Mexicana para el Estudio de la Hematología, Ciudad de México.

Área de Inmunología

Dr. Fernando Antonio Santoscoy Tovar

Jefe del Área de Laboratorio y del Departamento de Microbiología: Bacteriología, Micología, Parasitología y Virología, Unidad de Patología Clínica, Guadalajara, Jalisco, México. Miembro e Inspector del College of American Pathologists (CAP). Miembro de la American Society for Microbiology, de la American Society for Clinical Pathology y de la Clinical Ligand Assay Society.

Área de Hematología

Dra. Blanca Stéffano de Perdomo

Doctor en Medicina, DM, Postgrado en Patología Clínica. Coordinadora del Comité de Expertos de Normalización y Control de Calidad en Hemostasis y Trombosis del Grupo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT). Coordinadora del Programa Nacional Uruguayo de Evaluación Externa de Calidad en Hematología (CECC). Director Técnico del Centro de Estudios e Investigación de Hemostasis y Trombosis (Laboratorio HYGEA, Montevideo, Uruguay).

Área de Bioética y Normativa

Dr. Eduardo García Solís

Médico, Patólogo Clínico, Diplomado en Inmunología Clínica. Director Operativo de la Comisión de Bioética del Estado de Campeche. Académico Numerario de la Academia Nacional de Investigación Clínica. Miembro de la Asociación Mexicana de Medicina Interna, Capítulo Campeche. Miembro de la Sociedad Yucateca de Cardiología. Miembro del Colegio Médico de Campeche, México.

Dr. Jorge Manuel Sánchez González

Médico, Patólogo Clínico, Acad. de la Academia Nacional de Cirugía.

Área de Genética Médica

Dr. Fabio Salamanca Gómez

Médico Genetista, Coeditor de Archives of Medical Research y de Gaceta Médica de México. Profesor Titular de Cursos de Genética en la UNAM y en varias universidades más. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina, la Academia Mexicana de Ciencias, la Academia Mexicana de Cirugía y la Academia Mexicana de Pediatría. Coordinador de Investigación en Salud, IMSS, México.

Área de Infectología

Dr. Gustavo Barriga Angulo

Jefe de Laboratorio del Hospital de Infectología, Centro Médico «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Área de Micología Médica

Dr. Arturo Rubén López Martínez

Profesor Titular C de Tiempo Completo. Médico Cirujano, Doctorado en Ciencias Biomédicas. Nivel de Sistema Nacional de Investigadores II. Jefe del Laboratorio de Micología Médica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

Área de Parasitología Médica

Dr. Werner Apt Baruch

Departamento de Medicina Interna-Gastroenterología. Especialidad en Parasitología. Presidente de la Sociedad Chilena de Parasitología (SOCHIPA). Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Campus Sur, Santiago de Chile, Chile.

Dr. Raúl Romero Cabello

Médico Infectólogo del Hospital General de México, Profesor Titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro de 20 asociaciones médicas, nacionales e internacionales, de Pediatría, Infectología y Parasitología. Ex-Presidente de la Sociedad Mexicana de Parasitología y de la Federación Latinoamericana de Parasitología.

Área de Bioquímica Clínica

Dr. José Roberto Barba Evia

Médico Especialista en Patología Clínica. Subdirector de Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, IMSS. Profesor de la Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán y de la Universidad Anáhuac Mayab, de las cátedras de Patología Clínica, Parasitología Médica y Hematología Clínica.



ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN
MEXICANA DE PATOLOGÍA CLÍNICA
(FEMPAC)

ÓRGANO OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE PATOLOGÍA CLÍNICA/MEDICINA
DE LABORATORIO (ALAPAC/ML)

AGRUPACIONES DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y DIRECTIVAS ACTUALES:

Mesa Directiva de la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC): 2018-2020

Presidente: Dr. Manuel Canseco Álvarez

Vicepresidente: Dr. Miguel Ángel Reyes Núñez

Secretaria/Tesorera: Dra. Margarita Gutiérrez Ahuatzin

Agrupaciones integrantes de FEMPAC

Asociación Mexicana de Patología Clínica, AC

Asociación Oaxaqueña de Patología Clínica

Colegio de Médicos Patólogos Clínicos de Jalisco, AC

Colegio de Patólogos Clínicos del Centro de la República Mexicana, AC

Colegio Médico de Patólogos Clínicos del Noreste de México

Colegio Poblano de Patología Clínica, AC

Colegio Médico de Patólogos Clínicos de Veracruz

La Federación Mexicana de Patología Clínica es miembro de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML), y de la World Association of Societies of Pathology (Anatomic and Clinical) [WASPaLM].

Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio Junta Directiva 2018-2020

Presidente: Dra. Carolina Prieto Castillo (Chile)

Presidente Alterna 2021: Dra. Gabriela Ma. Moreira Corazza (Uruguay)

Presidente Alterno 2022: Dr. Reynaldo Denis de Armes (Cuba)

Secretario Permanente: Dr. José M. Carreón Moldiz (Bolivia)

Secretaria: Dra. María Jesús Vial (Chile)

Secretario Alterno: Dr. Juan Carlos Hormazábal O. (Chile)

Tesorera: Dra. Isabel Briceño Lizana (Chile)

Tesorero Alterno: Dr. Marcelo Díaz de Valdés (Chile)

Vicepresidencias

Actividades Gremiales y Coordinación:

Dr. Pablo López Pedrozo (Uruguay)

Dr. Enrique Abraham Marcel (Cuba)

Dra. Zulema Berrios Fuentes (Perú)

Control de Calidad y Acreditación:

Dr. Clever Sáenz Flor (Ecuador)

Dr. Armando Moreno de la Cruz (Perú)

Relaciones Industriales:

Dr. Luis Narváez Grijalva (Ecuador)

Dra. Luisiane Vieira (Brasil)

Dr. José Luis Hernández Montiel (México)

Planes Futuros:

Dr. Julio Sempértegui Vega (Ecuador)

Dr. Wilson Shcolnik (Brasil)

Dr. Manuel Canseco Álvarez (México)

Miembros Adherentes

Representante de la Asociación

Bioquímica Argentina:

Dra. Silvia Morilla (Argentina)

Representante de la Sociedad Venezolana

de Bioanalistas Especialistas:

Dra. Yaniska Franquiz (Venezuela)

Directiva de la World Association of Societies of Pathology & Laboratory Medicine 2017-2019

Presidente: Dr. Robert Verna (Italia)

Past-President: Dr. Masami Murakami (Japón)

Secretario Tesorero: Dr. Francesco Curcio (Italia)

Presidente Electo: Dr. Walter Alallón (Uruguay)

Director Norteamérica: Dra. Catherine Hayward (Canadá)

Director Sudamérica: Dr. Nairo Sumita (Brasil)



Imagen de la portada: Inmunohistoquímica con positividad para actina de músculo liso en las células neoplásicas.

Imagen publicada en la pág. 235 del volumen 65, número 4, Octubre-Diciembre de 2018, en el artículo Leiomiósarcoma de vejiga urinaria: a propósito de un caso de difícil diagnóstico de Rodríguez-Cambranis Sandra, et al.

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio es el órgano oficial de difusión de la Federación Mexicana de Patología Clínica, AC y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores.

Se publica trimestralmente. Suscripción anual en México: \$600.00, para otros países: US\$100.00. Tiraje de 2,000 ejemplares. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título Núm. 3023, Certificado de Licitud de Contenido Núm. 1929, Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2013-09171153400-102. Publicación periódica. Permiso de Correos PP09-0478.

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio está indexada en: Medigraphic Literatura Biomédica; www.medigraphic.com/patologiaclinica, Latindex, PERIODICA UNAM, Literatura Latinoamericana en Salud (LILACS), Centro Latinoamericano y del Caribe en Ciencias de la Salud (BIREME), São Paulo, Brasil. Toda correspondencia o remesa deberá dirigirse al Editor de la Revista: Dr. Alberto Zamora Palma, E-mail: alberto.zamora@medigraphic.com

Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y acabado por Graphimedic, SA de CV, Tels. 8589-8527 al 31. E-mail:emyc@medigraphic.com. Impresa en México. Disponible en versión completa en Medigraphic, Literatura Biomédica: www.medigraphic.org.mx

Editorial

Zamora Palma Alberto*

En México, Latinoamérica y en el mundo estamos viviendo una transición epidemiológica de las enfermedades, que se caracteriza por la disminución de los padecimientos infecciosos y por una tendencia creciente de las enfermedades crónico degenerativas, metabólicas y neoplásicas, muchas de las cuales tienen un componente genético.¹

Los artículos incluidos en el presente número comparten el enfoque transicional, ejemplifican el esfuerzo y la capacidad de los profesionales del laboratorio clínico para apoyar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas enfermedades, reforzando la importancia del enfoque en este nuevo patrón de presentación.

Debemos estar preparados para este gran reto del diagnóstico confiable y oportuno. Entendemos la relevancia de aplicar e interpretar de manera correcta las nuevas técnicas diagnósticas para poder apoyar con decisión al personal de salud, con el propósito central de que nuestros pacientes obtengan el máximo beneficio.

La contribución de la *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* ha sido un pilar fundamental en la difusión

consistente del conocimiento médico, por lo que estamos orientados en mantener y elevar nuestros estándares de calidad.

En un mundo globalizado hay que señalar que la participación activa de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica ALAPAC/ML ha sido esencial para ampliar el alcance de estas investigaciones médicas con su aportación de nuevos conocimientos en el área del diagnóstico.

Aprovecho la ocasión para felicitar a nuestros queridos hermanos latinoamericanos que en estas fechas, específicamente el 23 de septiembre, celebraron el aniversario número 43 de la fundación y de actividad continua e ininterrumpida de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica, en la cual orgullosamente estamos representados. Deseamos que la patología clínica latinoamericana continúe avanzando con la colaboración de todos los países de la región. ¡Enhorabuena!

REFERENCIAS

1. Orozco L, Martínez AG, Barajas-Olmos FM. Genómica de las enfermedades metabólicas. *Rev Dig Univ* [Internet]. 2014; 15 (6). Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.15/num6/art44/index.html>

* Editor de la Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio.
Federación Mexicana de Patología Clínica.

Correspondencia:
Zamora Palma Alberto
E-mail:
albertoz100@hotmail.com

Relación de la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos en pacientes diabéticos tipo 2

Relationship between lipid peroxidation and glycemic parameters in type 2 diabetes mellitus patients

Palabras clave:
Diabetes mellitus tipo 2, peroxidación lipídica, malondialdehído.

Keywords:
Type 2 diabetes mellitus, lipid peroxidation, malondialdehyde.

Vázquez Silva Y,* Piña Nepal JC,‡ Lozano Casanova J,§
Mederos Pérez I,|| Savín Machado K¶

* Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Bioquímica Clínica. Master en Atención Integral al Niño. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas «Carlos J Finlay». Camagüey, Cuba.
† Especialista de segundo grado en Bioquímica Clínica. Master en Educación Médica Superior. Profesor auxiliar.
§ Licenciado en Bioquímica. Máster en Gestión de la Ciencia y la Innovación. Profesor auxiliar.
|| Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Farmacología. Profesor asistente.
¶ Especialista de primer grado en Medina General Integral. MSc. en Educación Médica Superior.

Universidad de Ciencias Médicas «Carlos J. Finlay». Camagüey, Cuba.

Recibido:
09/08/2019
Aceptado:
23/09/2010

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus constituye un problema de salud por su prevalencia e impacto de sus complicaciones. La hiperglucemia crónica conduce a la formación de productos avanzados de lipoxidación que modifican vías metabólicas intracelulares. **Objetivo:** Relacionar la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos en pacientes diabéticos tipo 2. **Material y métodos:** Estudio analítico, transversal, en la provincia Camagüey, en el periodo de octubre de 2016 a febrero de 2017. El universo de estudio estuvo constituido por 60 personas que presentan diabetes mellitus tipo 2 que acudieron al Centro Provincial de Atención a Pacientes Diabéticos y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que establece la investigación. Las variables evaluadas fueron: glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada y malondialdehído. **Resultados:** Los parámetros glucémicos se encontraron alterados en 55.0 y 61.7% de los casos en relación con la glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA1c), respectivamente. El malondialdehído exhibió una media de 6.5 $\mu\text{mol/L}$ y mostró relación significativa ($p = 0.009$) sólo para la HbA1c. **Conclusiones:** Los parámetros glucémicos se presentaron alterados en más de la mitad de los casos, y se encontró relación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre HbA1c y peroxidación lipídica.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a health problem due to its prevalence and impact of its complications. Chronic hyperglycemia leads to advanced lipoxidation compounds formation which modify intracellular metabolic pathways. **Objective:** To relate lipid peroxidation with glycemic parameters in type 2 diabetic patients. **Material and methods:** An analytical, cross-sectional study, which aimed at relating lipid peroxidation and glycemic parameters in type 2 diabetic patients from Camagüey province, was carried out from October 2016 to February 2017. The universe consisted of 60 patients with type 2 diabetes mellitus who attended the Provincial Center for Diabetic Patient Care and met the inclusion and exclusion criteria established by the research. The variables evaluated were: fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and malondialdehyde. **Results:** Glycemic parameters were altered in 55.0 and 61.7% of cases according to the values of glycemia and glycosylated hemoglobin (HbA1c) respectively. Malondialdehyde exhibited an average of 6.5 $\mu\text{mol/L}$ and showed a statistically significant relationship ($p = 0.009$) only for HbA1c. **Conclusions:** Glycemic parameters were altered in more than half of the cases statistically significant and directly proportional relationship between HbA1c and lipid peroxidation was found.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema de salud que ha alcanzado mayor relevancia en el contexto de un aumento constante de su prevalencia, y de un mayor impacto en el desarrollo de sus complicaciones, asociado con la interrelación de factores

genéticos con cambios en el estilo de vida y de hábitos alimentarios.¹

La DM tipo 2 es una enfermedad compleja, multifactorial. Los trastornos metabólicos que caracterizan esta entidad son: respuesta alterada de los tejidos periféricos a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), disfunción de las células β que se manifiesta por una secre-

Correspondencia:
Vázquez-Silva Y
 E-mail: vyamilet.
 cmw@infomed.sld.cu

ción inadecuada de insulina en presencia de resistencia a la insulina y la hiperglucemia que conduce a alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos.²

La hiperglucemia crónica, modifica vías metabólicas intracelulares que incrementan el estrés oxidativo y generan importantes cambios estructurales y funcionales.⁹ El estrés oxidativo se define como aquel cambio en el ambiente redox intracelular producido por la pérdida del equilibrio entre la producción de sustancias prooxidantes y la actividad de los mecanismos antioxidantes encargados de su eliminación. Por lo tanto, se reconoce como mecanismo general de daño celular, asociado con la fisiopatología primaria o la evolución de un número creciente de entidades.²

El estrés oxidativo favorece la oxidación de lípidos y proteínas, y se producen cortes en la doble cadena del ADN, con la consiguiente formación de productos finales de glicación avanzada (PGA). Asimismo, las células endoteliales y los macrófagos tienen receptores de PGA sobre su superficie, la interacción con biomoléculas glicadas (con fijación no enzimática de azúcares) puede activar factores de transcripción, lo que genera diversas citocinas y moléculas proinflamatorias. De esta forma, los PGA parecen estar involucrados en el daño tanto microvascular como macrovascular en la diabetes mellitus.

La fijación no enzimática de glucosa a la hemoglobina A presente en los eritrocitos, es decir, formación de hemoglobina glucosilada (HbA1c), ocurre en individuos normales, y está incrementada en sujetos con diabetes mellitus cuyas concentraciones de azúcar en la sangre están altas. La medición de la HbA1c se ha convertido en una parte muy importante del manejo de aquéllos con diabetes mellitus.^{3,4}

La peroxidación lipídica es un proceso complejo que hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos, a través del cual los radicales libres capturan electrones de los lípidos en las membranas celulares, lo cual compromete la integridad y la función de la membrana. Mediante una serie de reacciones en cadena, se forman los peróxidos lipídicos que se degradan para

formar compuestos reactivos como el malondialdehído (MDA).⁵

El malondialdehído es una especie reactiva del ácido tiobarbitúrico (TBARS, *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) que puede detectarse por reacción colorimétrica con el ácido tiobarbitúrico, método ampliamente utilizado para evaluar la peroxidación lipídica.⁶

En la población de Camagüey no se conoce la relación de la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos, como proceso generador de estrés oxidativo y complicaciones crónicas e invalidantes en el diabético tipo 2, la importancia de detectar de manera precoz las alteraciones moleculares de la DM es incuestionable y contribuirá, junto a otras investigaciones, a perfeccionar el seguimiento y evolución de estos, con el fin de reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida, razón que motivó el desarrollo de esta investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, transversal, en 60 diabéticos tipo 2 que acudieron al Centro Provincial de Atención a Pacientes Diabéticos de la provincia Camagüey, en el periodo de octubre de 2016 a febrero de 2017.

Criterios de inclusión: mayores de 18 años de edad perteneciente a la provincia de Camagüey, haber cumplido con los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2,⁷ y con menos de un año de diagnosticada la enfermedad.

Criterios de exclusión: mayores de 55 años de edad, que se encuentren utilizando antioxidantes o que consuman paracetamol de manera habitual.⁸

Técnicas de obtención de la información: se utilizó la historia clínica individual como fuente secundaria y además se tomó muestra de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos.

Procedimientos para la toma de muestra: ayuno nocturno de 12 horas, se extrajeron 10 mL de sangre de la vena mediano-cubital con jeringuillas estériles. Las muestras se procesaron por duplicado, en los laboratorios de las Ciencias Básicas Biomédicas de la Universidad

de Camagüey (peróxidos de lípidos) y el Hospital Docente Clínico Quirúrgico «Manuel Ascunce Domenech» (Glucemia, HbA1c). Las determinaciones de laboratorio fueron realizadas al tomar en cuenta el control de calidad establecido para las mismas. La determinación de glucemia en ayuno se realizó a través del método glucosa-oxidasa y radioinmunoanálisis.⁹ Los niveles de HbA1c (hemoglobina glucosilada) se determinaron por el método de interacción antígeno-anticuerpo.^{10,11} La determinación de los niveles séricos de peróxidos de lípidos se realizó a través de la modificación del método propuesto por Asakawa y Matsushita,¹² el cual se basa en la reacción del tiobarbitúrico con el malondialdehído, producto aldehído que se forma de la degradación de los peróxidos y que presenta un color susceptible de ser medido directamente.¹³

Muestra: 100 µL de suero recién obtenido.

Patrón externo: hidrólisis en medio ácido 1, 1, 3,3-teatraetoxipropano → malondialdehído

(Disolución patrón de 100 µL, de la que se obtienen los patrones de distinta concentración para la calibración).

Reactivos:

- 0.1 mL de disolución de butilhidroxitolueno (BHT) como antioxidante.
- 0.1 mL de disolución de Fe₃Cl₆H₂O como catalizador.
- 1.5 mL de disolución tampón glicocola-HCl de pH = 3.5.
- 1.5 mL de disolución de ácido tiobarbitúrico, como reactivo cromógeno.

Condiciones de reacción:

1a fase: 60 min a 5 °C en la oscuridad

2a fase: 60 min a 95 °C 100 °C, en baño María.

Extracción aductos MDA-TBA:

1. Medio de extracción: 2.5 mL de disolución de n-butanol-piridina y 0.5 mL de agua destilada.
2. Mezclar y centrifugar a 4,000 r.p.m. durante 10 min.
3. Recoger la capa superior o sobrenadante (aprox. 3 mL) en un tubo limpio.

Cuantificación: lectura espectrofotométrica a 530 nm.

Análisis estadístico: los datos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 21.0. Se emplearon medidas de resumen de la estadística descriptiva como números absolutos, porcentajes, mínimo, máximo, media aritmética y desviación estándar para la descripción de la ocurrencia de los parámetros glucémicos. Se determinó el intervalo de confianza para la media a 95% a través de la estadística inferencial.

Para determinar si la peroxidación lipídica difiere, según sean normales o alteradas las cifras de glucemia y HbA1c, se utilizó la prueba t de Student, a partir de comprobarse el cumplimiento de los supuestos de normalidad y homocedasticidad a través de las pruebas de Kolmogórov-Smirnov y de Levene, respectivamente.

Para determinar la relación entre la peroxidación lipídica y los parámetros glucémicos, se empleó el coeficiente de correlación y su significación, a partir de comprobarse que no se cumplía el supuesto de normalidad a través de la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

RESULTADOS

En la *Tabla 1* puede observarse la distribución de sujetos según valores de perfil glucémico. Se exponen en las categorías de normal y alterado, por lo que es evidente que el mayor número de personas se encontraron en la categoría de alterado para 55 y 61.7% de los casos en relación con la glucemia y HbA1c, respectivamente.

Tabla 1: Pacientes según valores del perfil glucémico. Relación de la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos en pacientes diabéticos tipo 2.

Perfil glucémico	Glucemia		HbA1c	
	No.	%	No.	%
Normal	27	45	23	38.3
Alterado	33	55	37	61.7
Total	60	100	60	100.0

Tabla 2: Comparación de los valores promedios de MDA según parámetros glucémicos normales y alterados.

Parámetros glucémicos	Media	MDA		p	
		Intervalo de confianza al 95%	Límite inferior		
Glucemia	Normal	6.22	5.20	7.25	0.458
	Alterado	6.76	5.75	7.76	
HbA1c	Normal	5.39	4.44	6.35	0.009*
	Alterado	7.22	6.28	8.15	

MDA = malondialdehido. * Estadísticamente significativo.

Tabla 3: Resultados de la correlación entre el MDA y los parámetros glucémicos.

Parámetros bioquímicos	Coeficiente	Significancia
Correlación de Pearson		
Glucemia	0.169	0.198
Correlación de Spearman		
HbA1c	0.307	0.017*

* Correlación significativa.

Los valores estadísticos de MDA mostraron que en los sujetos del estudio el valor mínimo fue de 2.2 $\mu\text{mol/L}$ y el máximo de 13.2 $\mu\text{mol/L}$, con una media de 6.5 $\mu\text{mol/L}$ y una desviación estándar de 2.7 $\mu\text{mol/L}$, lo que habla de una poca dispersión de los valores de este parámetro bioquímico entre los casos estudiados, con lo que se determinaron valores promedios entre 5.8 y 7.2 $\mu\text{mol/L}$, con 95% de confiabilidad.

En la Tabla 2 se muestran los valores promedio del malondialdehido, que difieren según el parámetro glucémico normal y alterado, cuyas diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$), excepto para la HbA1c, por lo que se puede afirmar que el malondialdehido no varía según glucemia normal o alterada, y sí varía con la HbA1c normal y alterada.

La Tabla 3 recoge los valores de los coeficientes de correlación obtenidos, los cuales muestran una correlación escasa o nula y directa entre glucemia y malondialdehido, y débil en el caso de la HbA1c, lo que significa que con el aumento de los valores del parámetro medido, aumentan las concentraciones de malondialdehido; sólo fue estadísticamente significativa para la HbA1c, es decir que la asociación existe en la población de la que se tomó la muestra.

DISCUSIÓN

En un estudio realizado en España a pacientes con DM tipo 2 de 14 años o más de diagnóstico, se les determinaron parámetros bioquímicos y se detectó el perfil glucémico alterado en más de la mitad de los casos, evento similar al encontrado en los pacientes de la presente investigación, a pesar de ser casos de reciente diagnóstico.¹⁴

Martínez-Domínguez G y colaboradores,¹⁵ en investigación realizada a diabéticos tipo 2 con menos de un año de diagnóstico de la enfermedad, reflejan 70% con cifras elevadas de HbA1c, asociado con factores de riesgo y comorbilidad, lo que sugiere que existe un deficiente control metabólico y que las acciones terapéuticas son insuficientes. En el presente estudio, el porcentaje de pacientes con HbA1c alterada fue de 61.7%, cifra que se acerca a la mencionada al inicio, en ambas investigaciones se tiene como criterio de inclusión personas con menos de un año de evolución de la enfermedad.

González Sotolongo y asociados,^{16,17} en un estudio tipo caso-control, donde se determinó malondialdehido,

describen valores semejantes e inexplicables para ambos grupos: casos: $3.20 \mu\text{mol/L}$ y control: $3.48 \mu\text{mol/L}$. Estos resultados se encuentran por debajo de la media de malondialdehído que muestra la presente investigación, lo cual podría explicarse por las diferencias en las técnicas de determinación de éste, pues a pesar de constituir un método factible y sencillo, cuando se trata de probar el efecto de los radicales libres en algún tipo de daño celular, varía en cuanto a la sensibilidad.¹⁸

Clapés Hernández,¹⁹ en un estudio realizado a ingresados de manera ambulatoria en la Clínica de Atención al Diabético del Hospital General Docente «Julio Trigo», detectó valores de malondialdehído mínimos y máximos de 2.42 y 15.71 respectivamente, los cuales se determinaron mediante técnicas similares a la desarrollada en la presente investigación.

Investigadores en Cuba y el mundo se han dedicado a revisar sobre este tema; Céspedes Mirandas EM y colaboradores,²⁰ en un estudio realizado a diabéticos tipo 2 en el Hospital Clínico Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras», encontraron que las TBARS fueron mayores en diabéticos con cinco años de evolución de la enfermedad, y que el daño oxidativo a los lípidos es consecuente con el tiempo de evolución de la enfermedad, independientemente del control glucémico, dichos resultados no coinciden con los encontrados en la presente investigación, donde sí hubo una relación significativa con la HbA1c.

En un estudio realizado por Galván Meléndez²¹ en sujetos con síndrome metabólico, se evaluaron variables como la glucemia y no se encontró asociación con la peroxidación lipídica. Estos resultados son similares a los obtenidos en este estudio, donde tampoco se pudo demostrar asociación entre peroxidación lipídica y glucemia.

El control intensivo temprano de la glucemia puede reducir la incidencia y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares, mientras que los períodos de hiperglucemia crónica debido a un mal control, principalmente durante las etapas iniciales de la diabetes, dejan una marca celular que favorece el desarrollo y la progresión de dichas complicaciones, incluso cuando se alcanza el control euglucémico.²²

Diferentes publicaciones han confirmado la importancia del control glucémico en la DM tipo 2. Está demostrado que una disminución de la HbA1c de 0.9% reduce los episodios cardiovasculares en torno a 10-15%. La disminución de la HbA1c a cifras cercanas a 7% reduce las complicaciones microangiopáticas, por tanto, una meta razonable es una concentración de HbA1c alrededor de 7%.²³

Clapés Hernández,²⁴ en otra investigación en diabéticos y sanos, encontró un considerable incremento en el proceso de peroxidación lipídica en las muestras de suero de los diabéticos, que al ser comparada con los pacientes sanos resultó superior de manera significativa, hecho que corrobora la existencia de mecanismos patogénicos en esta enfermedad que conducen a incrementar la peroxidación lipídica y que pueden inferirse a través de parámetros bioquímicos, como es el caso de la HbA1c que arroja una significativa relación con dicho proceso, evento que ha quedado verificado en la muestra seleccionada para el presente estudio.

La HbA1c es un complementario ya casi de rutina en el seguimiento y evolución de personas con DM tipo 2, constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que proporciona información sobre el grado de control en los dos a cuatro meses previos, se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y además, muestra relación muy importante con la peroxidación lipídica, que a su vez expresa el daño ocasionado por el estrés oxidativo en las membranas celulares.²⁵

Aspectos éticos

La investigación se realizó conforme a los principios éticos para las investigaciones biomédicas en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki²⁶ y en sus posteriores revisiones, siguiendo las recomendaciones del Consejo Científico y del Comité de Ética e Investigaciones. Se respetó en todo momento la confidencialidad de los documentos revisados, así como la identidad de los pacientes. Se pidió a todos los seleccionados su consentimiento informado para participar en el estudio. Se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad. La autonomía se consideró desde la decisión individual de participar o no en la investigación. Del mismo modo, se sostendrá una interacción justa y benéfica con los participantes que incluya las acciones de educación para la salud, la promoción de estilos de vida saludables y la protección específica; y conseguir de esta forma los principios de respeto por la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.²⁷

REFERENCIAS

1. Hernández-Yero JA. Diabetes mellitus, hacia dónde vamos y cómo enfrentarla en el siglo XXI. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2013 [citado 7 Nov 2014]; 24 (1): [aprox. 9 p.]. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000100001&lng=es
2. Monnier V, Sun W, Sell D, Fan X, Nemet I, Genuth S. Glucosepane: a poorly understood advanced glycation end-product of growing importance for diabetes and its complications. *Clinic Chem Lab Med* [Internet]. 2014 [citado 2 Feb 2015]; 52 (1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=901bee81-755d-4978-b183-e4575dadc4bf%40sessionmgr4003&hid=4106>
 3. Cruz-Hernández J, Licea-Puig M, Hernández-García P, Abraham-Marcel E, Yanes-Quesada M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* [Internet]. 2011 [citado 6 Oct 2015]; 58 (1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=62246808&S=R&D=Ith&EbscoContent=dGJyMNXb4kSeprE4yOvsOLCmr02ep65Ssau4SbeWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGnr06vr7JJuePfgeyx44Dt6fIA>
 4. León-Regal M, González-Otero L, González-Otero Z, de Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Caña G. Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Consideraciones bioquímicas y moleculares. *Revista Finlay* [Internet]. 2013 [citado 13 Ene 2014]; 3 (4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/242>
 5. Mañón-Rossi W, Garrido-Gabino P, Núñez-Sellés AJ. Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy* [Internet]. 2016 [citada 2 Feb 2015]; 4 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://jppres.com/jppres/pdf/vol4/jppres15.083_4.2.62.pdf
 6. González-Mayo G, Triana L, Smith M, Tovar A, Cabello R, Ucero C et al. Enzimas antioxidantes y marcadores de peroxidación lipídica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Comunidad y Salud*. 2017; 15 (2): 1-13.
 7. Robbins, Cotran. Patología estructural y funcional. 5a ed. México: McGraw-Hill; 2010.
 8. Ohara M, Fukui T, Ouchi M, Watanabe K, Suzuki T, Yamamoto S et al. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 122: 62-70.
 9. Trinder R. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 1969 [citado 22 Mar 2015]; 6 (24): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://acb.sagepub.com/content/6/1/24.extract>
 10. Centro de Productos Biológicos "Carlos J. Finlay" [Internet]. La Habana. [Actualizado 10 Ene 2015; citado 12 Feb 2016]: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.biofinlay.sld.cu/>
 11. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Lista de diagnosticadores con autorización de comercialización en Cuba [Internet]. [Actualizado 10 Ene 2015; citado 12 Feb 2016]: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegSan/RegSanDiag.pdf>
 12. Asakawa T, Matsushita S. Thiobarbituric acid test for detecting lipid peroxides. *Lipids*. 1979; 14 (3): 401.
 13. Giacopini de Zambrano MI. La peroxidación lipídica y enfermedades crónicas degenerativas. *Tribuna del Investigador*. 2016; 17 (1): 171-183.
 14. Herrero-Gil A, Pinillos-Robles J, Sabio-Repiso P, Martín-Maldonado JL, Garzón-González G. Tendencias sobre los parámetros del grado de control de los pacientes con diabetes tipo 2 desde el año 2010 al año 2015. *Aten Primaria* [Internet]. 2017 [citado 05 Sep 2017]; 14 (57). [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0212656717301105>
 15. Martínez-Domínguez G, Martínez-Sánchez L, de los Ángeles Rodríguez-Gázquez M, Agudelo-Vélez C, Jiménez-Jiménez J, Lopera-valle J et al. Adherencia terapéutica y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes a una institución hospitalaria, de la ciudad de Medellín (Colombia), año 2011. *Archivos de Medicina*. 2014; 14 (1): 44-50.
 16. Vilela-Ancajima CE. Relación entre perfil lipídico y hemoglobina glicosilada, en pacientes de riesgo entre 50 y 70 años que acudieron al laboratorio del hospital privado del Perú entre los meses de octubre 2016-abril 2017. *Piura, Perú*: 2018.
 17. Sotolongo-González O, Arpa-Gámez A, González-Menocal M, Pérez-Alejo JL. Valoración del estrés oxidativo en pacientes con Síndrome metabólico. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2009 [citado 2 Feb 2015]; 38 (3-4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000300005&lng=es&nrm=iso
 18. Rodríguez-Perón JM, Menéndez-López JR, Trujillo-López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2001 [citado 2 Feb 2015]; 30 (1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000100007&lng=es&nrm=iso
 19. Clapés-Hernández S, Armas-Castillo D, Marquette-Hernández A, Lemani-Pérez M, Márquez I, Díaz Arce D et al. Disminución de la capacidad antioxidante en niños y adolescentes diabéticos. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2006 [citado 7 Sep 2015]; 25 (2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572002000200009&lng=es
 20. Céspedes-Miranda E, Riverón-Forment G, Alonso-Rodríguez C, Cabrera Pérez-Sanz E, Suárez-Castillo N, Rodríguez-Oropesa K. Estrés oxidativo y excreción urinaria de albúmina y en diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2015 [citado 9 Jun 2016]; 34 (4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002015000400005&lng=es&nrm=iso
 21. Galván-Meléndez M, Calderón-Salinas J, Intriago-Ortega M, Torres-Castorena A, Zamarripa-Escobedo R, Quintanar-Escorza M et al. Estrés oxidativo en pacientes con diferente expresividad clínica del síndrome metabólico. *Medicina Interna de México* [Internet]. 2014 [citado 17 Ene 2017]; 30 (6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=604dcb7a-6c11-45ec>
 22. Luna-Ortiz P, Flores-Chávez P, Guarner-Lans V, Machado-Díaz MA, Olivares-Sanromán EM, Martínez-Rosas M. La memoria metabólica y las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético. *Rev Mex Anest* [Internet]. 2015 [citado 9 Ene 2016]; 38 (4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://dd-beda-befe208968e%40sessionmgr105&hid=107>
 23. Arrieta F, Iglesias P, Botet JP, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Clin Invest Arterioscl*. 2015; 27 (4): 181-192.
 24. Clapés-Hernández S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes E. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2001 [citado 26 Oct 2016]; 20 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.toxicología.org.ar/wp-content/uploads/2016/08/martinez-24-1-julio14-OK-final.pdf>
 25. Bonke F, Donnachie E, Schneider A, Mehring M. Association of the average rate of change in HbA1c with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 31 Mar 2017]; 59 (2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost>

- pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=7657e2ca-626f-4fc3-bb8d-0ee933acbc57%40sessionmgr4009&hid=4206
26. WMA. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013 [citado 01 Sep 2015]: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
27. Artiles-Visbal L, Otero-Iglesias J, Barrios-Osuna I. Metodología de la Investigación para las Ciencias de la Salud. La Habana: Ecimed; 2008.

Incertidumbre de medida en laboratorios de análisis médicos^{+,++}

Measurement uncertainty in medical analysis laboratories

Carboni Huerta Roberto,* Sáenz Flor Klever[‡]

Palabras clave:

Incertidumbre, laboratorios clínicos, modelos, ISO, Nordtest.

Keywords:

Uncertainty, clinical laboratories, models, ISO, Nordtest.

RESUMEN

Se efectúa una breve revisión histórica de los modelos de estimación de la incertidumbre de medida que durante los últimos años se han propuesto para el laboratorio clínico, como una forma de satisfacer el requisito 5.5.1.4 ISO 15189.2012. La recopilación inicia con el modelo genérico GUM, del modo *bottom-up*, adaptado a la química por EURACEHM, que al requerir evaluar la incertidumbre desde sus componentes básicos, lo tornaron complejo, de difícil aplicación a la rutina de los laboratorios y sin aplicación práctica. Le siguen modelos simplificados del tipo *top-down*, uno propuesto por el Real Colegio de Patólogos de Australasia (RCPA) y luego por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML), los que priorizan el aporte de la precisión intermedia en el mediano plazo y agregan otros aportes como la incertidumbre del calibrador y eventualmente la correspondiente al factor de corrección del error sistemático. La aplicación experimental de este modelo demuestra que la incertidumbre expandida se mantiene virtualmente constante en el largo plazo y no refleja el comportamiento de los procesos analíticos cuando se evalúan los datos obtenidos desde las intercomparaciones. Estos conceptos están presentes en la Guía ISO DTS 20914:2018 que se encuentra en una etapa muy preliminar de elaboración. Se evalúa luego el mecanismo de estimación de incertidumbre propuesto por Nordtest, que incluye los datos de la precisión intermedia obtenida desde la rutina del control de calidad interno y el sesgo obtenido de los resultados de las pruebas de intercomparación, mostrando experimentalmente que respecto a los otros modelos, refleja en forma más realista el comportamiento de los procedimientos de análisis a largo plazo. El taller considera proponer la inclusión del modelo Nordtest a la Guía ISO DTS 20914:2018, como procedimiento de cálculo alternativo.

ABSTRACT

A brief historical review of the measurement uncertainty estimation models that have been proposed for the clinical laboratory in recent years as a way to satisfy requirement 5.5.1.4 ISO 15189.2012 is carried out. The compilation begins with the generic model GUM, in the «Bottom-Up» mode, adapted to the chemistry by EURACEHM, which when required to evaluate the uncertainty from its basic components, made it complex, difficult to apply to the routine of laboratories and without practical application. This is followed by simplified models of the «Top-Down» type, one proposed by the Royal College of Australasian Pathologists (RCPA) and then by the Spanish Society of Laboratory Medicine (SEQCML), which prioritize the contribution of intermediate precision in the medium term and add other contributions such as the uncertainty of the calibrator and eventually the one corresponding to the correction factor of the systematic error. The experimental application of this model demonstrates that expanded uncertainty remains virtually constant over the long term and does not reflect the behavior of analytical processes when evaluating data obtained from intercomparisons. These concepts are present in ISO Guide DTS 20914:2018 which is in a very preliminary stage of development. The uncertainty estimation mechanism proposed by Nordtest is then evaluated, which includes the intermediate precision data obtained from the internal quality control routine and the bias obtained from the results of the intercomparison tests, experimentally showing that with respect to the other models, it more realistically reflects the behavior of the long-term analysis procedures. The Workshop considers proposing the inclusion of the Nordtest model to the ISO DTS Guide 20914:2018, as an alternative calculation procedure.

* Sociedad Chilena de Química Clínica, Consultor en Sistema de Gestión de Calidad.
† Sociedad Ecuatoriana de Patología Clínica, Postgrado de Patología Clínica Universidad Central del Ecuador, Gerente de Calidad Synlab. *Solutions in Diagnostics* (Ecuador).

Correspondencia:
Roberto Carboni Huerta
E-mail: rcarboni@laboratorioconsultores.cl

Recibido:
09/08/2019
Aceptado:
23/09/2019

⁺ Para el caso del presente documento la denominación de Laboratorio de Análisis Médicos es equivalente a Laboratorio Clínico y se emplea de manera indistinta a lo largo del texto.

⁺⁺ Tema presentado en el Taller Regional de Latinoamérica y el Caribe-Ecuador 2018. Interpretación de Requisitos Críticos de la ISO 15189-2012. Quito, septiembre 2018.

INCERTIDUMBRE DE MEDIDA E ISO 15189

Tradicionalmente el desempeño de los procedimientos analíticos cuantitativos en los laboratorios de análisis médicos se ha evaluado al emplear el modelo de error total (TE), donde

se considera para su cálculo el aporte de la precisión intermedia obtenida del control interno de rutina y el error sistemático que proviene habitualmente de los programas de control externo de la calidad, considerando que el error alude a la «diferencia entre un valor medido de una magnitud y un valor de referencia» (VIM).

El cálculo del error total (TE) recurre al sesgo (bias) como un estimado del error sistemático, y al CV como la expresión relativizada de la desviación estándar (coeficiente de variación) a un nivel de confianza dado (por lo general 95% a una sola cola), expresado como puntaje Z, equivalente a 1,65.¹

La primera versión de la Norma ISO 15189:2003 en su apartado 5.6.2, solicitaba que el laboratorio determinara la incertidumbre de los resultados cuando fuese «relevante y posible», tomando en cuenta las fuentes contribuyentes que pueden incluir la preparación de la muestra, selección de la porción de la muestra, calibradores, materiales de referencia, magnitudes utilizadas, equipos usados, condiciones ambientales, condición de la muestra, cambios de operador, entre otros.² Las guías disponibles para cálculo de incertidumbre no contaban con modelos aplicables para analitos en el ámbito clínico, por lo que la consideración de «relevante y posible» permitió que los laboratorios la declarasen como ni relevante ni posible, persistiendo entonces el uso del cálculo del error como una medida de desempeño y de establecimiento de objetivos de calidad analítica como evidencia de competencia técnica.³

La tercera versión en 2012 de ISO 15189 modificó el requisito relativo a la incertidumbre de medida, lo cual provocó que fuera obligatorio, además de solicitar que se definieran los requisitos para el mismo: «el laboratorio debe determinar la incertidumbre de medida para cada procedimiento de medición en la fase analítica utilizada para obtener los valores cuantitativos medidos en las muestras de los pacientes. El laboratorio debe definir las características del desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición y revisar de manera regular las estimaciones de la incertidumbre de medida». El cumplimiento de este requisito se ha convertido en un problema para los laboratorios a causa de que las entidades de acreditación, más cercanas a los requisitos ISO 17025, exigen su cálculo por sobre la gestión habitual del error total, sin considerar que el mecanismo de cálculo de la incertidumbre aún no ha sido consensuado por la comunidad científica de los laboratorios de análisis médicos, quienes en los últimos años han propuesto de manera independiente algunos mecanismos para el cálculo y definición de sus límites de aceptación.⁴

MODELOS DE CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM). Esta guía fue publicada en el año 1993 y propone un modelo de estimación de la incertidumbre de medida, unificado para las ciencias y la tecnología, el que fue adaptado a la química analítica de manera inmediata en el documento *Guía CG 4 EURACHEM/CITAC (Cuantificación de la incertidumbre en medidas analíticas)*. *Al igual que el GUM, la propuesta EURACHEM* considera un mecanismo laborioso y una matemática compleja de aplicar en un procedimiento analítico, el cual inicia con la definición del mensurando, seguida de la identificación de las fuentes potenciales, aporte a la incertidumbre y su respectiva cuantificación experimental en forma de desviaciones estándar que, luego de ser convertidas en una incertidumbre estándar combinada, se transforman en incertidumbre expandida por medio de un factor de cobertura k, escogido según el nivel de confianza deseado (por lo general 95%, k = 2). Este tipo de modelos que inician estudiando las fuentes primarias de incertidumbre se conocen como *bottom-up*, «de abajo hacia arriba».^{5,6}

Las publicaciones sobre las primeras aplicaciones de este modelo demostraron que para calcio y glucosa en suero humano, su aplicación sólo podría ser efectuada en laboratorios de referencia metrológica, y confirmaron la dificultad de ser implementado en los procedimientos analíticos de rutina de un Laboratorio clínico, especialmente si se considera la no exclusión de los componentes de incertidumbre preanalítica.⁷

Modelo RCPA (2004), del Real Colegio de Patólogos de Australasia, (RCPA) *Guideline Uncertainty of Measurement*⁸ mencionó con respecto al GUM, que las evaluaciones minuciosas de la incertidumbre eran poco prácticas e innecesarias en el laboratorio clínico, debiendo priorizar en el cálculo sólo los factores que tuvieran una influencia significativa en el resultado final.

Por ello, recomendó en forma preliminar, mientras elaboraban una pauta definitiva, calcular la incertidumbre expandida en base a la siguiente fórmula:

$$U = CV * 2 (IC_{95\%})$$

Consideraban que este modelo simple, exento de cálculos complejos, era una aproximación razonable siempre que se tomara en cuenta que al analizar las numerosas fuentes de incertidumbre de un procedimiento analítico, era la imprecisión intermedia (imprecisión interserial) la que incluía la mayoría de los factores que se consideraban significativos como aporte a la incertidumbre de medida,

obtenida en el mediano plazo a partir del control de calidad interno.

Modelo SEQC^{ML}. El Comité Científico - Comisión de Metrología de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}),⁹ al igual que en el modelo RCPA, indicó en 2009 que los componentes relevantes de la incertidumbre de medida como la estabilidad de la muestra, las calibraciones, los diferentes volúmenes de trabajo, los cambios de lote de los reactivos, los instrumentos de medida, las competencias del personal y las condiciones ambientales, por mencionar algunas de entre las más importantes, se encuentran contenidas en la estimación de la precisión intermedia o interserial, que representarían la variabilidad en la ejecución del procedimiento de medida en condiciones de rutina en el laboratorio, la cual puede ser obtenida a través del control de calidad interno con materiales de control, y por lo menos durante seis meses.

Su propuesta considera además, el conocimiento por parte del laboratorio de la trazabilidad del material de calibración y por consecuencia, de su incertidumbre, la que de acuerdo con la directiva 98/79/EC para dispositivos de diagnóstico médico, debería ser proporcionada por el fabricante.

Este modelo de cálculo de la incertidumbre de medida asume que el error sistemático que pudiera estar presente en el procedimiento debería ser eliminado o corregido en forma preliminar o ignorado, si está dentro de un intervalo de aceptación. Incluye, por cierto, la posibilidad de introducir en la incertidumbre combinada, además de la incertidumbre del calibrador, el eventual aporte que proviene de la incertidumbre del factor de corrección del error sistemático, misma que se obtiene en una condición de comparación de procedimientos a partir de la pendiente, calculando el factor de corrección, que no es más que la cuarta parte de la diferencia entre el valor superior e inferior del intervalo de confianza (95%) de la pendiente.¹⁰

El cálculo de incertidumbre combinada propuesta se obtiene de la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de la precisión intermedia de al menos seis meses, la incertidumbre estándar del calibrador informado por el fabricante y el aporte de la incertidumbre del factor de corrección de error sistemático si estuviera presente a partir de la siguiente fórmula:

$$u_c = \sqrt{CV_{id}^2 + u_{cal}^2 + u_{fc}^2}$$

- U_c : incertidumbre estándar combinada relativa (%).
- CV_{id} : imprecisión (coeficiente de variación) intermedio o interdiario, a partir del control de calidad interno.

- U_{cal} : incertidumbre estándar relativa (%) del valor asignado al calibrador.
- U_{fc} : incertidumbre estándar relativa (%) del factor empleado para corregir un error sistemático.

Posteriormente para obtener la incertidumbre expandida (U), la incertidumbre estándar combinada se multiplica por un factor de cobertura $k = 2$, para un nivel de confianza de 95%.

$$U = 2 * \sqrt{CV_{id}^2 + u_{cal}^2 + u_{fc}^2}$$

Modelo ISO/DTS 20914:2018. El comité ISO TC 212 ha aprobado como Guía por votación en etapa 30.60, el documento *Medical Laboratories-Practical Guide for the Estimation of Measurement Uncertainty*,¹¹ el cual aún se encuentra en condición preliminar y sujeto a comentarios de los países miembros. El documento completo ha circulado en los Comités Espejo ISO TC 212 y aún no puede ser divulgado ni tratado en su totalidad.

Además de requerir una previa especificación del mensurando, define que en condiciones de uso de un kit diagnóstico comercial, será responsabilidad del fabricante definir la cadena de trazabilidad del calibrador contenido en el kit, respecto a algún material de referencia del más alto orden metrológico disponible e informar al usuario la incertidumbre de medida que contiene, producto de su nivel. Al igual que en el modelo propuesto por SEQC^{ML}, sugiere obtener la incertidumbre estándar combinada de un mensurando y como la raíz cuadrada de la suma de tres componentes al cuadrado ($U_{(Y)}$):

- La precisión intermedia del largo plazo como elemento esencial de la variabilidad (u_{RW}), obtenida desde el control de calidad interno.
- La incertidumbre estándar del calibrador, informada por el fabricante del kit reactivo (U_{cal}).
- La incertidumbre asociada a la corrección del sesgo (u_{bias}), si aplica (U_{bias}).

Incertidumbre combinada incluyendo la incertidumbre del sesgo:

$$U_{(Y)} = \sqrt{u_{RW}^2 + u_{cal}^2 + u_{bias}^2}$$

Incertidumbre combinada sin aporte del sesgo

$$U = \sqrt{u_{RW}^2 + u_{cal}^2}$$

La guía propone el uso de material de referencia certificado (CRM) para la estimación del sesgo (bias), que ejecutado en condiciones de repetibilidad, permitiría comprobar si éste debe ser integrado al cálculo cuando la diferencia entre la media del CRM y la media del ejercicio de repetibilidad sea mayor a dos veces la incertidumbre del sesgo, calculado como la raíz de la suma de la incertidumbre del material de referencia RM, sumada al cuadrado de la desviación estándar de la media, obtenida desde la repetibilidad.

Por último, una vez obtenida la incertidumbre estándar combinada, incluya o no la incertidumbre de ésta, se amplifica por un factor de cobertura $K = 2$ para un nivel de confianza de 95%, a fin de obtener la incertidumbre expandida U .

$$U = 2 * \sqrt{u_{Rw}^2 + u_{cal}^2 + u_{bias}^2}$$

$$U = 2 * \sqrt{u_{Rw}^2 + u_{cal}^2}$$

La aplicación experimental de este modelo, que en esencia es similar al modelo propuesto por SEQC^{ML}, muestra que la precisión intermedia en el largo plazo es bastante constante y no representa variaciones significativas en el tiempo. Cuando a la estimación de la incertidumbre se le agrega el aporte del calibrador, se adiciona otra constante que puede ser o no acompañada del sesgo. Los datos obtenidos con este modelo, graficados en el curso de los años, muestran que la incertidumbre expandida es un valor virtualmente constante sin variaciones significativas en el tiempo. Por otro lado, cuando se mantienen gráficas del sesgo en el largo plazo, obtenido de los resultados de las pruebas de intercomparación, se observa que éste puede llegar a ser importante y con un comportamiento sinuoso entre año y año, aun cuando sea tolerable. Esta situación, observada de manera experimental, insinúa que puede ser posible determinar otro modelo de estimación de la incertidumbre para la rutina del laboratorio clínico, que además de la precisión intermedia, considere el aporte del sesgo, pero ahora obtenido desde las pruebas de intercomparación.

Modelo Nordtest. Este modelo fue publicado originalmente en el documento *Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories (NT TR 537-Edition 3.1)*,¹² con el objeto de proporcionar en forma práctica al laboratorio un conjunto de cálculos para estimar la incertidumbre de medida, los cuales se fundamentan en datos de validación y/o control de calidad interno y externo ya existentes, de acuerdo con la

directriz de acreditación europea/12/, el Informe Técnico Eurolab No. 1/3 y el ISO/DTS 21748 Guía/8/.

Al igual que otros modelos antes expuestos, requiere una especificación del mensurando, con lo que se identifica al menos el analito a medir, la magnitud, sus unidades y el procedimiento de medida. El modelo de estimación propuesto considera los datos de la precisión intermedia en el mediano plazo u_{Rw} , calculada desde el control de calidad interno, como componente esencial de la variabilidad que conformará la incertidumbre de medida, a lo que se suma el aporte de la incertidumbre del sesgo U_{bias} (bias), obtenido desde los resultados del programa de intercomparación, en el mismo periodo de tiempo.

La incertidumbre estándar combinada, quedaría entonces como:

$$u_c = \sqrt{u_{Rw}^2 + u_{bias}^2}$$

Se requiere que la incertidumbre del sesgo U_{bias} , cuya obtención es diferente a los modelos anteriores, provenga de los resultados de las pruebas de intercomparación, requiriendo dos componentes: RMS_{bias} y $u(Cref)$.

- RMS_{bias} es obtenido como la media cuadrática de los errores de medida (bias según TR537) obtenidos como la diferencia porcentual entre el valor informado y el valor de consenso.

$$RMS_{bias} = \sqrt{\sum \frac{(bias_i)^2}{n}}$$

- $u(Cref)$, corresponde a la incertidumbre del valor de consenso, obtenida como una desviación estándar de la media de consenso: para lo cual se debe disponer de la desviación estándar del grupo de comparación sR y el número de participantes (n).

$$u(Cref) = \frac{sR}{\sqrt{n}} \quad U_{bias} = \sqrt{RMS_{bias}^2 + u(Cref)^2}$$

Obtenemos entonces la incertidumbre estándar combinada U_c que amplificada por un factor de cobertura $K = 2$ para un nivel de confianza de 95% nos informa de la incertidumbre expandida U .

$$U = 2 * u_c$$

El modelo Nordtest, se muestra de fácil implementación y tratamiento en cualquier planilla de cálculo, permitiendo su aplicación en laboratorios clínicos sin

grandes recursos informáticos o técnicos. Este modelo ya ha sido propuesto para su uso por la *American Association for Laboratory Accreditation* (A2LA).¹³

CONCLUSIONES

La publicación de GUM y la aplicación EURACHEM evidenciaron en la comunidad del laboratorio clínico que el modelo de estimación de incertidumbre de medida, de tipo *bottom-up*, no tendría aplicación práctica en procedimientos analíticos de rutina y sólo justificaría su uso en procedimientos de análisis implementados por organizaciones de alto nivel tecnológico de investigación o relacionados a procedimientos de métodos de referencia.

La simplificación del modelo propuesto por RCPA tampoco satisfizo los requerimientos en este tema, ya que al incluir la precisión intermedia como aporte a la incertidumbre, dejaba afuera otros aportes que se consideran significativos.

La propuesta de **SEQC^{ML}** consideró además del mayor aporte a la variabilidad incluido en la precisión intermedia del mediano o largo plazo, el aporte de la incertidumbre del calibrador y del factor de corrección del error sistemático, mecanismo que fue explicado en particular como producto de una comparación de procedimientos. No abonó criterios respecto a cuándo sería importante incluir este aporte o cuándo declararlo despreciable y no incluirlo del todo en el cálculo.

La propuesta del comité ISO TC 212, que se encuentra en el documento preliminar ISO/DTS 20914:2018, aún sujeta a comentarios y/o aportes de los países miembros, sugiere hasta ahora un mecanismo similar al propuesto por **SEQC^{ML}** en el que se considera el aporte de la precisión intermedia, la incertidumbre del calibrador y en forma optativa el aporte del error sistemático, para el cual define una forma de obtención y un criterio de aceptación. Se debe tener en cuenta que este documento se encuentra en etapa de elaboración y los comentarios que se han planteado se refieren al estado actual de desarrollo.

La observación de los resultados obtenidos a la aplicación de este modelo muestra que la incertidumbre expandida se mantiene muy uniforme en tiempo, ya que depende de forma sustancial del aporte de la precisión intermedia, y que en un procedimiento analítico bajo riguroso control estadístico se mantiene muy estable.

Como se ha mencionado, tanto el modelo **SEQC^{ML}** como el modelo ISO/DTS 20914:2018 no consideran un hecho experimental que se observe en al análisis de datos del largo plazo del control de calidad externo, cuando el error sistemático se evidencia sinuoso, cambiando de signo y de valor en el transcurso del tiempo. Esta situación

es evidente aun cuando el procedimiento de medida ha sido calibrado de manera correcta y los valores del error sistemático son aceptables y de acuerdo con el criterio del error total máximo tolerable.

Se propone la utilización del modelo Nordtest al considerar lo antes expuesto, ya que considera el aporte de la precisión intermedia y del error sistemático extraído como resultado de las pruebas de intercomparación, como el modelo que mejor se ajusta a las necesidades y a la realidad del comportamiento analítico de los procedimientos de medida empleados en la rutina de los laboratorios de análisis clínicos.

La aplicación paralela de los diferentes modelos propuestos muestra que los valores obtenidos para el mismo conjunto de datos de un procedimiento analítico operativo en un laboratorio clínico, generan diferentes curvas de comportamiento y valores de incertidumbre expandida, lo que representa un desafío adicional al momento de postular límites de incertidumbre, ya que estos dependerán del mecanismo de cálculo adoptado por el laboratorio.

Se solicita a los representantes de los países participantes, como complemento del taller realizado, que fuesen miembros de los respectivos Comités Espejo ISO TC212, y el proponer que se incluya en el documento ISO/DTS 20914:2018 el modelo NORTEST, como alternativa a los mecanismos de estimación de la incertidumbre de medida propuestos para el laboratorio clínico.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los organizadores del Taller Regional Latinoamérica y el Caribe-Ecuador 2018. Interpretación de requisitos críticos de la ISO15189:2012 que se llevó a cabo en la ciudad de Quito del 26-28 de septiembre del 2018 por permitirnos presentar este artículo de opinión que resume parte de las presentaciones realizadas.

A la Dra. Rosa Sierra Amor, representante de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica ante IFCC por la revisión y sugerencias hechas al presente artículo de opinión.

REFERENCIAS

1. Westgard JO. The meaning and application of total error. <https://www.westgard.com/essay111.htm> visitado septiembre 2018.
2. ISO 15189.2003 Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. ISO Ginebra-Suiza.
3. ISO 15189 2012 Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. ISO Ginebra-Suiza.
4. Rainer Haeckel, Werner Wosniok, Ebrhard Gurr and Burkhard Peil. Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2015.

5. Guide to the expression of uncertainty in measurement. <https://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html> visitado septiembre 2018.
6. CG 4 EURACHEM / CITAC Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas Analíticas <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/quam#translations> visitado. Septiembre 2018.
7. Linko S1, Ornemark U, Kessel R. Taylor evaluation of measurement uncertainty in clinical chemistry applications to determinations of total concentration of calcium and glucose in human serum. *Clin Chem Lab Med.* 2002; 40 (4): 391-398.
8. Badrick T, Stewart P. Measurement Uncertainty. Common Sense Pathology 2015. <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/463e837a-6674-41ca-9284-19b5d1096ad3/Measurement-Uncertainty.aspx> visitado septiembre 2018.
9. Gella TF, Canalias RF, Izquierdo AS, Martínez VV, Sánchez MM. Recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Disponible en: [https://www.infobioquimica.com/radio/img/Recomendaciones%20para%20la%20estimaci%C3%B3n%20de%20la%20incertidumbre%20en%20el%20laboratorio%20cl%C3%ADnico%20\(2009\).pdf](https://www.infobioquimica.com/radio/img/Recomendaciones%20para%20la%20estimaci%C3%B3n%20de%20la%20incertidumbre%20en%20el%20laboratorio%20cl%C3%ADnico%20(2009).pdf) visitado septiembre 2018.
10. Javier Gella. Trazabilidad e Incertidumbre de la Medición en el Laboratorio clínico. Universidad Autónoma de Barcelona y Comisión de Metrología de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. España. Disponible en: www.ifcc.org/media/216090/Trazabilidad%20e%20incertidumbre.pdf visitado septiembre 2018.
11. ISO/DTS 20914:2018 Medical laboratories-Practical guide for the estimation of measurement uncertainty.
12. Magnusson B, Nääkki T, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories (NT TR 537-Edition 3.1). Available in: <http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports/item/handbook-for-calculation-of-measurement-uncertainty-in-environmental-laboratories-nt-tr-537-edition-3.html>.
13. P903: Policy on Estimating Measurement Uncertainty for ISO 15189 Testing Laboratories. https://portal.a2la.org/guidance/est_mu_testing.pdf.

Diagnóstico prenatal no invasivo de aneuploidía fetal en sangre materna

Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidia in maternal blood

Zamora Palma Alberto*

Palabras clave:

Aneuploidia,
síndrome de Down,
secuenciación,
diagnóstico prenatal
no invasivo, cariotipo,
amniocentesis,
 cribado combinado,
ADN libre fetal,
mosaicismo.

Keywords:
Aneuploidy,
Down syndrome,
sequencing, non-
invasive prenatal
diagnosis, karyotype,
amniocentesis,
combined screening,
fetal free DNA,
mosaicism.

RESUMEN

El término aneuploidía hace referencia al cambio en el número cromosómico de una célula. En la actualidad, se sabe que 50% de los abortos espontáneos son debido a alteraciones cromosómicas no detectadas. La proporción de embarazos en mujeres de 35 años o más ha pasado de 5% a más de 15%, por lo tanto, también se ha incrementado la frecuencia con la que los productos nacen con alguna aneuploidía. De manera tradicional, el diagnóstico de estas alteraciones se ha hecho con el uso del cariotipo, cribado simple o combinado, o con técnicas invasivas como la amniocentesis, la cual tiene como consecuencia riesgo de la pérdida fetal. Las nuevas técnicas de diagnóstico no invasivo se realizan con una muestra de sangre de la madre, sin el riesgo que tienen las técnicas invasivas. La identificación del ADN libre fetal por medio de la secuenciación masiva se perfila como el método más seguro y confiable, por su alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo.

ABSTRACT

The term aneuploidy refers to the change in the chromosomal number of a cell. It is currently known that 50% of spontaneous abortions are due to undetected chromosomal abnormalities. The proportion of pregnancies in women 35 years of age or older has increased from approximately 5% to more than 15%; therefore, the frequency of products born with some aneuploidy has also increased. Traditionally the diagnosis of these alterations has been made with the use of the karyotype, simple or combined screening, or with invasive techniques such as amniocentesis, which results in risk of fetal loss. The new non-invasive diagnostic techniques are performed with a blood sample from the mother, without the risk of invasive techniques. The identification of fetal free DNA through mass sequencing is emerging as the safest and most reliable method, due to its high sensitivity, specificity and negative predictive value.

* Director Médico.
Laboratorio
DENATBIO.
Desarrollos
Especializados en
Biotecnología y
Diagnóstico Molecular,
S.A. de C.V.

Correspondencia:
**Alberto Zamora
Palma**
Av. Arneses Núm. 335,
Col. Valle del Sur,
09819,
Alcaldía Iztapalapa,
Ciudad de México.
Teléfono:
5510139572
E-mail: patologia@denatbio.mx
albertoz100@hotmail.com

Recibido:
09/08/2019
Aceptado:
20/09/2019

INTRODUCCIÓN

El término aneuploidía hace referencia al cambio en el número cromosómico de una célula, también puede decirse que es un error en la división celular que da lugar a dos células «hijas» que tienen un número incorrecto de cromosomas.

Las causas a las cuales se atribuye con frecuencia la aneuploidía son variadas, dentro de las cuales se encuentran: un error en la disyunción celular durante la mitosis, causas ambientales como la infección por virus, algunos medicamentos y el consumo de alcohol, por lo que la aneuploidía se puede considerar una alteración de causa multifactorial.¹

En condiciones normales, el huso mitótico se localiza desde el extremo distal de la célula madre hasta el extremo proximal de la célula

hija, de manera que al momento de la distribución del material genético la división celular se realiza con una cantidad idéntica entre la célula madre y la célula hija; en cambio, cuando este mecanismo se realiza de manera errónea, el huso mitótico se ubica de un extremo a otro dentro de la misma célula madre, de manera que la distribución del ADN es incorrecto, por lo que la célula madre se queda con la mayor parte o con todo el material genético, y la célula hija con poco o ninguno (Figura 1).²

ESTADÍSTICA

En la actualidad, se sabe que 50% de los abortos espontáneos son debido a alteraciones cromosómicas, también sabemos que muchas veces los restos óvulo-placentarios producto de legrado uterino no son analizados

en el Departamento de Patología de los hospitales, lo cual complica el diagnóstico oportuno de este tipo de alteraciones.

Otro dato importante es que alrededor de 10% de los recién nacidos vivos tendrán, en algún momento de su vida, alguna enfermedad o invalidez de origen genético. Y por último, es sabido que, debido al deseo de las mujeres de realizar estudios profesionales de postgrado o sólo por no querer estar embarazadas inmediatamente después del matrimonio, muchas mujeres postergan el embarazo, de manera que la proporción de embarazos en mujeres de 35 años o más ha pasado de 5% a más de 15%, como se muestra en la *Figura 2*.

TÉCNICAS TRADICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANEUPLOIDÍA

El diagnóstico de aneuploidía por lo general se ha realizado a través del uso del cariotipo con la técnica de bandas G; sin embargo, esta técnica en muchas ocasiones está

sujeta a la ejecución de una técnica impecable de fotografía, recorte y pegado de los cromosomas, y depende de la clasificación y agrupación subjetiva de los mismos (*Figura 3*).

Aunque se ha tratado de mejorar al emplear técnicas de bioinformática para mejorar la identificación del material genético, la técnica aún muestra inconsistencias (*Figura 4*).

CLÍNICA

Las personas con síndrome de Down muestran rasgos característicos como los que se presentan en la *Tabla 1*,⁴ pero debe considerarse que muchos no presentan los rasgos que caracterizan a la mayoría de estos, particularmente los que cursan con algún tipo de mosaicismo.

La misma situación diagnóstica se presenta en aquéllos con otro tipo de aneuploidías como son el síndrome de Edwards o síndrome de Patau, por mencionar sólo algunos de los más frecuentes.

AMNIOCENTESIS

Para identificar con mejor precisión estas alteraciones, se han intentado algunas técnicas invasivas como la amniocentesis, la cual se utilizó desde 1956 por los doctores Fritz Fuchs y Povl Riis, quienes empleaban agujas de alrededor de 19 cm para extraer líquido amniótico y examinarlo, en búsqueda de determinar el género del producto en etapa intrauterina.

La amniocentesis se realiza a partir de la semana 15 de la gestación, con la finalidad de obtener una muestra de líquido amniótico mediante punción abdominal, bajo control por ultrasonido. Es la técnica más frecuente con la menor tasa de pérdida fetal < 1%.

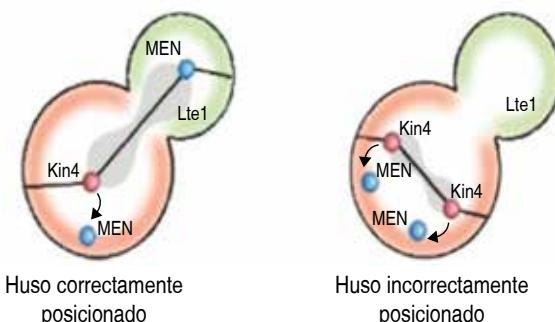
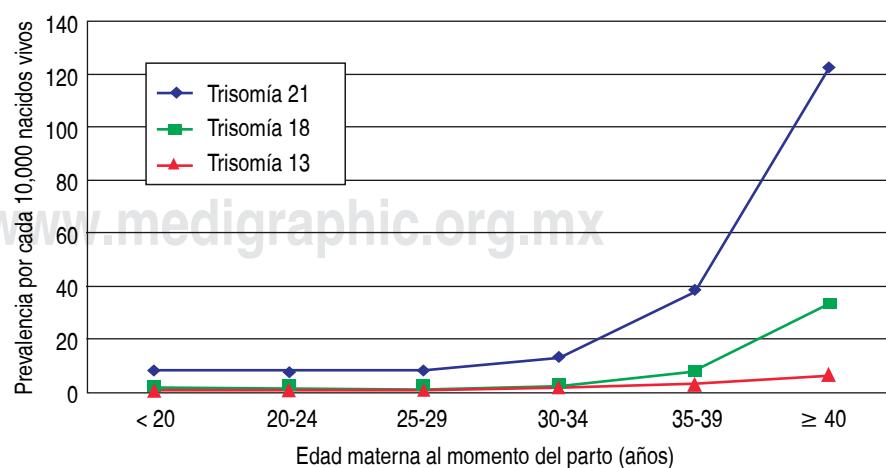


Figura 1: Posición del huso mitótico en el momento de la disyunción celular.

Figura 2:



Frecuencia de trisomías asociadas con la edad materna. Se observa que a mayor edad de embarazo, mayor es la frecuencia de trisomías, con excepción de la trisomía del cromosoma 16, la cual es independiente de la edad materna.³

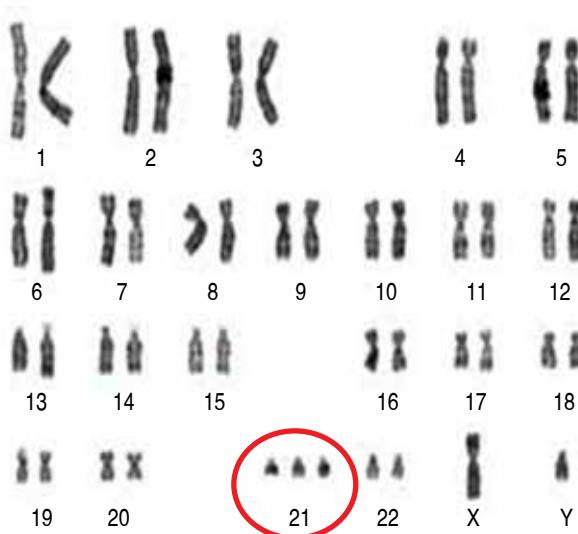


Figura 3: Cariotipo de un paciente con síndrome de Down, técnica de bandas G.

Otros procedimientos invasivos son:

Biopsia de vellosidades coriales, que permite obtener una muestra de las células de la placenta entre las semanas 10 y 15 de gestación, en el primer trimestre, y conlleva un riesgo que varía en función de la técnica empleada entre 1.5 y 3%.

Cordocentesis. Consiste en la obtención de sangre fetal y requiere la punción del cordón umbilical mediante el uso de ultrasonografía. Se realiza a partir de la semana 19 de gestación y es el procedimiento menos utilizado. Tiene índice de pérdida fetal cercana a 2%.⁵

Otras complicaciones relacionadas con el empleo de técnicas invasivas para obtener material genético se muestran en la Tabla 2.⁶

USO DEL CRIBADO COMBINADO

La sensibilidad general del cribado combinado alcanza 90% con un índice de falsos positivos de 5%. Las siguientes son algunas recomendaciones que el Colegio Canadiense de Ginecología y Obstetricia propone para la práctica y uso clínico del cribado combinado.

1. Independientemente de la edad de la paciente, siempre debe haber un consentimiento informado no dirigido.
2. Los procedimientos invasivos para análisis citogenético no deben ofrecerse sin resultados de marcadores múltiples de screening.

3. Los procedimientos de screening prenatal en el primer trimestre deben tener al menos un índice de detección de 75% y no más de 3% de falsos positivos.
4. Los procedimientos de screening prenatal en el segundo trimestre deben tener al menos un índice de detección de 75% y no más de 5% de falsos positivos.
5. Los estudios de imagen deben ser realizados por personal certificado.

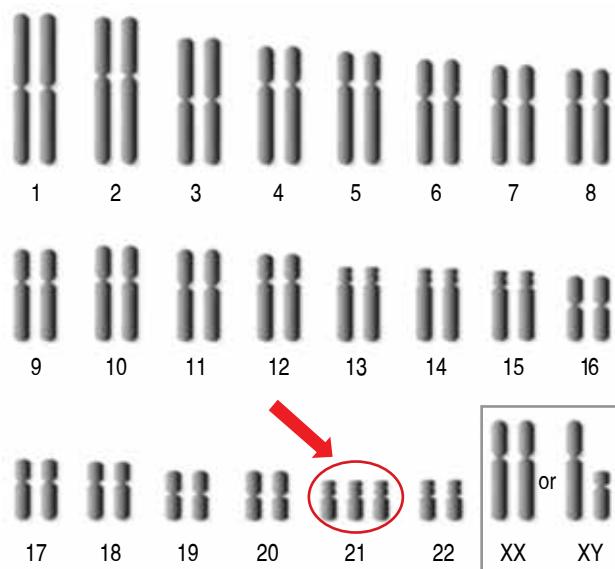


Figura 4: Cariotipo de un paciente con síndrome de Down con ayuda para su interpretación con un sistema de bioinformática.

Tabla 1: Rasgos clínicos en síndrome de Down.

- Cuello corto
- Orejas pequeñas
- Lengua que tiende a salirse de la boca
- Manchas blancas diminutas en el iris del ojo
- Estatura más baja en la niñez y la adultez
- Retraso mental
- Piel redundante en el cuello
- Pliegues en epicanto
- Perfil facial plano
- Pliegue único palmar
- Cardiopatías congénitas
- Estenosis intestinal
- Hernia umbilical
- Hipotonía muscular
- Hendidura entre el primero y segundo dedo del pie
- Leucemia

Tabla 2: Principales complicaciones por el uso de métodos invasivos.

Complicaciones	n
Pérdida fetal	0.50%
Corioamnionitis	< 1/1,000
Ruptura prematura de membranas	< 1/1,000
Muestra insuficiente o inadecuada	< 1%
Despegamiento corial	
Hematoma placentario	

6. Para mujeres que se hicieron *screening* en el primer trimestre, se recomienda alfa fetoproteína + ultrasonografía para descartar defectos de cierre del tubo neural.
7. Debe proporcionarse siempre al laboratorio la edad gestacional por ultrasonografía, el peso materno, etnia, la diabetes mellitus insulinodependiente y técnica de reproducción asistida utilizada.
8. Siempre se debe implementar un Programa de Evaluación Externa de la Calidad, y es conveniente siempre poder ofrecer en conjunto el estudio de ultrasonido, asesoramiento genético, educación a médicos, pacientes y proveedores, y se debe contar con recursos para administración, auditoría clínica periódica y gestión de datos.⁷

FUENTES DE OBTENCIÓN DE MATERIAL GENÉTICO FETAL

El examen del material genético fetal es el mejor material para realizar el diagnóstico de aneuploidías al emplear técnicas moleculares; los sitios anatómicos de donde se puede obtener material genético fetal son los siguientes:

Detección de células nucleadas fetales (CF) en sangre materna: con este método se obtiene aproximadamente una célula fetal por cada 10,000-1,000,000 células maternas; ± 20 CF: 20 mL de sangre materna, por lo que las cantidades obtenidas son ínfimas.

El material genético también se puede aislar de elementos celulares del trofoblasto fetal desde el canal endocervical con alta variabilidad de recuperación, la cual va de 4-80%, por lo que no hay consistencia con este método.

Por último, se puede hacer análisis del material genético del feto presente en la sangre materna por punción venosa, con molestias mínimas y sin riesgo de pérdida fetal o de otras complicaciones. Esto es posible ya que la

placenta es la principal fuente de ADN libre fetal (cffADN) en la sangre de la madre.

El ADN libre fetal está formado por fragmentos cortos de ADN de aproximadamente 200 pares de bases, la principal fuente proviene de células apoptóticas del trofoblasto.

ADN libre materna > ADN libre feto (placenta): células apoptóticas.

Se requiere un mínimo de cffADN para tener precisión (índice de ADN) 0.5%.⁸

Las pruebas genéticas prenatales no invasivas se conocen desde 1977, cuando se pudo identificar el ADN libre fetal en la sangre de la madre, siete años después la técnica se utilizó para la identificación intrauterina del género y el genotipo del sistema Rh del producto.

A partir de entonces, se ha visto una serie escalada de avances y mejoras en las técnicas desarrolladas por la industria del diagnóstico.

Con las pruebas de secuenciación de nueva generación se han podido identificar de manera confiable variantes de nucleótido único, inserciones y delecciones, así como variaciones de número de copia e inversiones grandes.

Dentro de las aplicaciones se encuentran la secuenciación dirigida para secuencias específicas y la resecuenciación de exoma para regiones codificantes; es posible hacer la secuenciación de genoma completo como se hizo con la codificación completa del genoma humano y, por último, con esta técnica se puede hacer la secuenciación de nueva generación utilizada en el diagnóstico prenatal de aneuploidías.⁹

Aunque existen varios tipos de secuenciación, en esencia tienen el mismo principio, en todos ellos el primer paso consiste en la detección del ácido nucleico, por lo que se requiere de una previa amplificación del fragmento a secuenciar para poder obtener muchas lecturas secuenciadas del mismo. Este proceso puede darse mediante una reacción de la polimerasa en cadena (PCR) en emulsión o por una PCR puente. En el primer caso, la mezcla de reacción consiste en una emulsión aceite-agua creada para encapsular complejos entre el ADN y nanoesferas, dentro de gotas pequeñas de agua. Después de la emulsión, el siguiente paso es la amplificación del fragmento, en este paso cada nanoesfera queda recubierta por varios miles de copias de la misma secuencia molde, lo que forma los cúmulos de replicación. Dependiendo de la plataforma NGS, estas nanoesferas se unen químicamente a la superficie de cristal (SOLID) o se depositan en los pocillos de las placas multipocillo empleadas en dicha plataforma. En el segundo caso, la secuenciación tiene lugar sobre una placa de vidrio, sobre la que están dispuestos adap-

tadores complementarios a los adaptadores anclados en las secuencias desnaturalizadas a secuenciar. Así, cada fragmento de ADN monocatenario se unirá por uno de sus extremos a uno de los oligonucleótidos complementarios presentes en la placa. Después de la acción de la polimerasa, que utiliza estos adaptadores como iniciadores, se sintetiza la cadena complementaria y después, tendrá un nuevo ciclo de desnaturalización, lo que provoca que las hebras desnaturalizadas formen puentes gracias a la unión de su extremo libre con otro de los adaptadores inmovilizados en la placa. Este proceso se repite varias veces, hasta formar lo que se conoce como *clusters*, una agrupación de secuencias idénticas inmovilizadas sobre una superficie sólida (Figura 5).¹⁰

Con el uso de tecnologías de bioinformática, en este paso es posible identificar y separar el ADN de la madre y del producto (Figura 6).

El análisis anterior puede reportar el tipo de aneuploidía encontrada, la probabilidad de que el producto presente la alteración y el riesgo, así como el porcentaje de ADN fetal libre (Figura 7).

Las pruebas genéticas prenatales son más seguras que el screening prenatal, sólo requieren de 5 mL de sangre materna tomada en un tubo especial, producen menos resultados falsos positivos con un índice de 1-3%, se utilizan menos procedimientos invasivos y por lo tanto eliminan el riesgo de aborto por procedimientos invasivos, aunque se puede identificar ADN libre fetal desde la semana siete, los resultados son más confiables después de la décima semana de gestación.

Algunas de las fuentes de error que el médico debe considerar en la interpretación de ese tipo de pruebas son las siguientes:

Edad gestacional materna: en etapa muy temprana, la cantidad de ADN libre puede ser insuficiente, esta con-

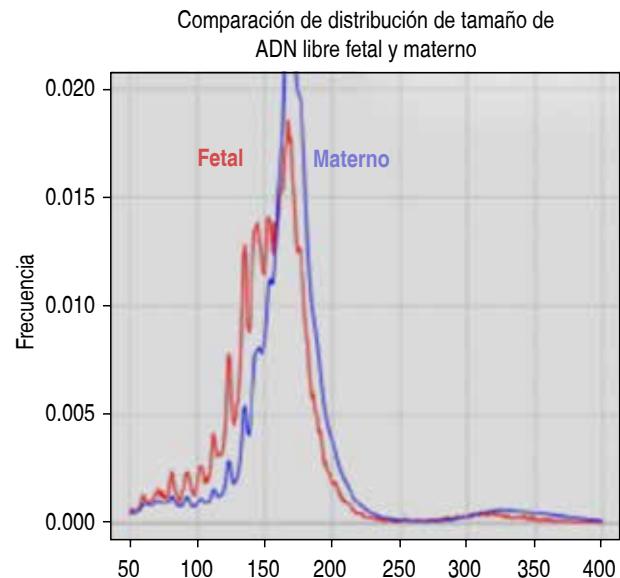


Figura 6: Separación del ADN de la madre y del producto empleando sistemas bioinformáticos. En este tipo de análisis, el ADN de la madre siempre debe ser mayor que el del producto.

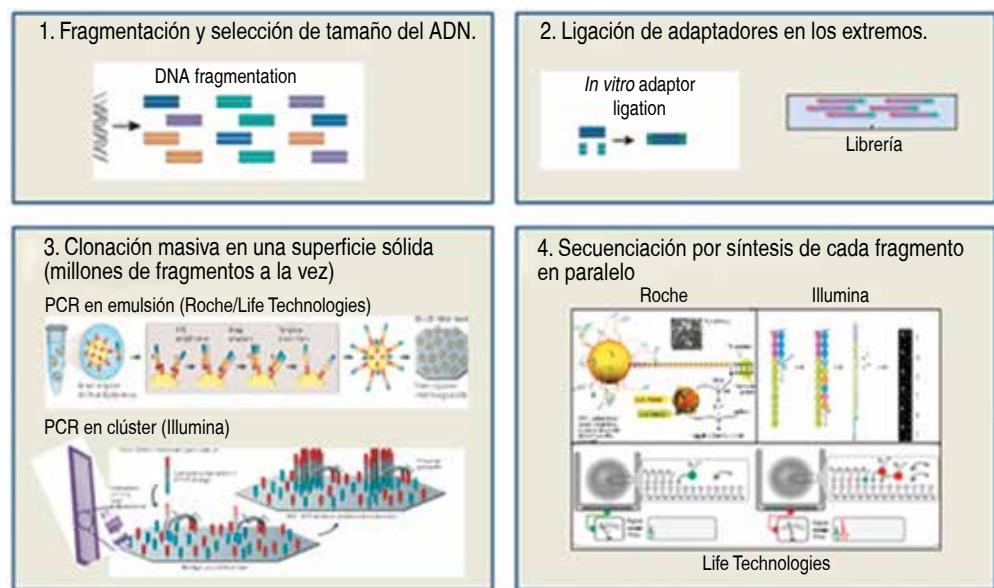


Figura 5:

Principales pasos del método de secuenciación.

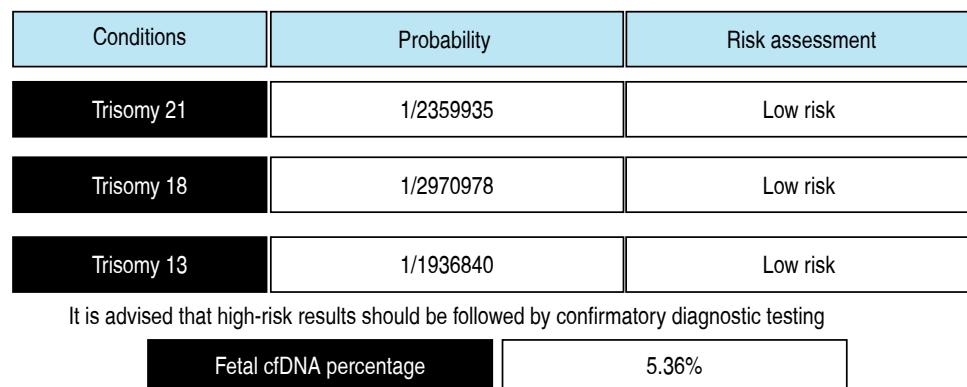


Tabla 3: Diferentes tipos de mosaicismo, observe que algunos provocan resultados falsos positivos, mientras que otros pueden ser interpretados como falsos negativos.

Nombre	Citotrofoblasto	Mesenquimal Core	Feto	Criterio
CPM	Anormal	Anormal	Normal	FP
CPM3	Anormal	Normal	Normal	FP
GMDD	Normal	Anormal	Anormal	FN
CFM	Normal	Normal	Anormal	FN

CPM = mosaicismo confinado a la placenta, CPM3 = mosaicismo confinado a la placenta tipo 3, GMDD = mosaicismo generalizado directo, CFM = mosaicismo confinado al feto, FP = Falsos positivos, FN = Falsos negativos.

dición genera un aumento de índice de falsos negativos, por esta razón la prueba no se recomienda antes de la décima semana de edad gestacional.

Obesidad materna: a mayor peso, se detecta un menor porcentaje de cfDNA, aunque la causa no está bien entendida, pero se considera que el incremento en el índice de masa corporal juega un factor diluyente.

Embarazos múltiples: los estudios realizados en mujeres con embarazos bicorniales pueden generar discordancia de los resultados obtenidos.

Condiciones maternas: se presenta en caso de que la madre padezca otras alteraciones cromosómicas o neoplasias como las que se generan en el trofoblasto.

Mosaicismo placentario: probablemente una de las causas más importantes de resultados discordantes en la presencia de mosaicismo, entendido como una alteración genética en la que, en un mismo individuo, coexisten dos o más poblaciones de células con distinto genotipo, originadas a partir del mismo cigoto, lo que genera diferentes tipos de mosaicismo y que el médico debe tener en cuenta ya que tienen una interpretación diagnóstica distinta (*Tabla 3*).^{11,12}

Tabla 4: Criterios de confiabilidad comparando pacientes con embarazo sin riesgo, contra pacientes de alto riesgo.

Tipo de embarazo	Sensibilidad	Especificidad
	%	%
Embarazo sin riesgo		
Down	95.9	99.9
Edwards	86.5	99.8
Patau	77.5	99.9
Embarazo de alto riesgo		
Down	97	99.7
Edwards	93	99.0
Patau	95	99.9

CONFIABILIDAD DE LAS PRUEBAS PRENATALES NO INVASIVAS

Aunque existen revisiones previas de la confiabilidad de las pruebas prenatales no invasivas, la mayoría de los

autores no incluye una separación de la sensibilidad y especificidad entre la población de mujeres embarazadas sin riesgo y las pacientes con embarazo de alto riesgo.

El Comité Nacional de Evaluación del Reino Unido realizó una revisión para proporcionar un resumen de la precisión de las pruebas prenatales no invasivas para la detección de los síndromes de Down, Edwards y Patau en los embarazos del primer trimestre, los resultados de muestran en la *Tabla 4*.¹³

CONCLUSIONES

1. En la actualidad, las pruebas prenatales no invasivas son la alternativa diagnóstica más confiable y segura para detectar aneuploidías prenatales.
2. Puede detectar aneuploidías a edad gestacional temprana.
3. No es invasiva, por lo tanto no tiene riesgos.
4. Tienen alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo.
5. Puede emplearse en cualquier mujer embarazada, con o sin antecedentes de riesgo.

REFERENCIAS

1. Illanes SL, Pertossi EA, González ZMI. Diagnóstico prenatal no invasivo. *Rev Med Clin Condes*. 2014; 25 (6): 887-893.
2. Campbell IW, Zhou X, Amon A. The Mitotic Exit Network integrates temporal and spatial signals by distributing regulation across multiple components. *Elife*. 2019; 8. pii: e41139.
3. Mora-Alferez AP, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, de Zighelboim EK et al. Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2016; 62 (2): 141-151.
4. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchddd/spanish/birthdefects/downsyndrome.html>
5. Fuchs F, Riis P. Antenatal sex determination. *Nature*. 1956; 177 (4503): 330.
6. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47 (1): 38-44.
7. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. No. 261-Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39 (9): e380-e394.
8. Taglauer ES, Wilkins-Haug L, Bianchi DW. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease. *Placenta*. 2014; 35 Suppl: S64-S68.
9. Rodríguez-de-Alba M, Bustamante-Aragonés A, Perlado S, Trujillo-Tiebas JM, Díaz-Recasens J, Plaza-Arranz J, Ramos C. Diagnóstico prenatal no invasivo: presente y futuro de mano de las nuevas tecnologías. *Diagn Prenat*. 2012; 23 (2): 67-75.
10. Disponible en: <https://revistageneticamedica.com/blog/ngs-secuenciacion/>
11. Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19 (3): 183-187.
12. Van Opstal D, Srebnik MI, Polak J, de Vries F, Govaerts LC, Joosten M et al. False negative NIPT results: risk figures for chromosomes 13, 18 and 21 based on chorionic villi results in 5967 cases and literature review. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0146794.
13. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebeyi A, Uthman OA, Madan J et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6 (1): e010002.

Enfermedad hepática y laboratorio clínico

Liver disease and clinical laboratory

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Enfermedad hepática,
perfil hepático,
química hepática.

Keywords:

*Liver disease,
liver profile, liver
chemistry.*

RESUMEN

En la actualidad, no se considera a la enfermedad hepática como un problema grave de salud pública, en primer lugar porque no se conoce la prevalencia real de algunas entidades, como los portadores de hepatitis B y C, y en segundo lugar porque la mayoría de las enfermedades de este órgano son crónicas, y como toda enfermedad de este tipo, se manifiestan cuando el padecimiento está muy avanzado o el daño es irreversible, como ocurre en el hígado graso no alcohólico. Por otra parte, es vital la participación del laboratorio, ya que el perfil de química hepática (mal llamada prueba de funcionamiento hepático) es incluido con gran frecuencia en exámenes de rutina tanto en pacientes asintomáticos como en sintomáticos, por lo que es de vital importancia que los resultados sean evaluados de manera correcta.

ABSTRACT

At present, liver disease is not considered a serious public health problem, firstly, because the real prevalence of some entities such as carriers of hepatitis B and C is not known, and secondly because most diseases of this organ are chronic, and like any disease of this type, they manifest themselves when the condition is very advanced or the damage is irreversible, as occurs in non-alcoholic fatty liver. On the other hand, the participation of the laboratory is vital, since the profile of hepatic chemistry (badly called liver function test), are included with great frequency in routine examinations in asymptomatic patients as symptomatic, so it is of vital importance that the results are correctly evaluated.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por lo general crean consecuencias sociales negativas para las poblaciones afectadas por ellas; dentro de las repercusiones que cabe resaltar de una enfermedad se encuentran algunos aspectos que competen a la salud pública como son: la frecuencia de la enfermedad (medida por la incidencia y la prevalencia), su efecto sobre la longevidad o años de vida perdidos debido a muerte prematura, morbilidad (caracterizada por la declinación del estado de salud y de la calidad de vida), así como los costos financieros (directos e indirectos) relacionados con la salud de los individuos afectados. El conocimiento de estas repercusiones es esencial en las políticas de salud pública para asegurar que la asignación de los recursos pueda priorizarse.¹

A pesar de que se considera que las enfermedades hepáticas son de poca importancia, es necesario señalar que algunas de ellas son de alta prevalencia en la población, como es

el caso de la hepatitis viral y el hígado graso no alcohólico, y otras tienen un índice de mortalidad elevada como son la cirrosis, el carcinoma hepatocelular y la hepatitis fulminante.¹

Las primeras cinco causas de muerte en México durante 1922 se debieron a enfermedades infecciosas, lo cual se puede observar en la *Tabla 1*. Este mismo patrón se conservó hasta la década de los años 50, cuando se observó una transición en las causas de muerte, en donde las enfermedades crónicas o no transmisibles comenzaron a posicionarse en los primeros lugares, así, para el año 2000, las enfermedades del hígado fueron la tercera causa de muerte, y la quinta para el año 2013 con 34,765 muertes.²

ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano y uno de los más importantes en cuanto a la actividad metabólica que desarrolla. Su peso promedio en individuos adultos es de 1,400 ±

* Coordinador
Clínico de turno de
la Unidad Médica
de Alta Especialidad
de Mérida, Yucatán.
Instituto Mexicano
del Seguro Social.
Responsable Sanitario
del Banco de Sangre
del Instituto Médico
Panamericano, S.A.
de C.V.

Correspondencia:
**José Roberto
Barba Evia**
Calle 37 A Núm. 318,
entre 24 y 26,
Fracc. Montealbán,
97114,
Mérida, Yucatán,
México.
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

Recibido:
06/08/2019
Aceptado:
23/09/2019

270 g, sin diferencias significativas relacionadas con el género. Está compuesto de cinco tipos distintos de células que ocupan cerca de 80% de su volumen, y 20% restante corresponde a los espacios extracelulares y componentes de la matriz extracelular (MEC). Entre sus innumerables funciones destacan: almacenamiento de glucógeno, síntesis de ácidos grasos y conversión a cetonas, formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos, síntesis de proteínas plasmáticas, síntesis de factores de coagulación, detoxificación de sustancias y formación de bilis.^{3,4}

El signo clínico común de las afecciones hepáticas es la ictericia, mientras que la fibrosis es la respuesta común a la lesión crónica, la cual puede ser producida por una variedad de agresiones, como enfermedades metabólicas, infecciones virales, abuso en la ingesta de alcohol, drogas o por ataque autoinmune a los hepatocitos, conductos biliares o anormalidades congénitas.⁴

De acuerdo al daño, las enfermedades hepáticas pueden clasificarse en dos categorías (*Tabla 2*):

A. Necrosis celular. Ésta se clasifica por su tiempo de evolución en aguda o crónica.³

B. Colestasis. Es la denominación que se le da al aumento de la bilirrubina directa que se produce como

consecuencia del bloqueo o la supresión del flujo biliar que impide, total o parcialmente, la llegada de bilis al duodeno, lo que provoca la aparición de coluria y acolia. Esta variedad de daño se clasifica de acuerdo con:^{5,6}

1. Tiempo de evolución:
 - a) Agudas: si su evolución es menor a seis meses.⁶
 - b) Crónicas: cuando es mayor de este tiempo, y pueden ser recurrentes o no, según aparezcan en forma periódica o repetida.⁶
2. Localización anatómica y tipo de lesión: es universalmente aceptada y establecida por la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado (1994), al mismo tiempo que resulta la más práctica para facilitar el diagnóstico e indicar el tratamiento:⁶
 - a) Intrahepáticas: son las que resultan de alteraciones hepatocelulares de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos y que puede ser debido a tumores, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, inducido por drogas, sepsis e infiltraciones.^{5,6}
 - b) Extrahepáticas: son originadas por alteraciones de los conductos biliares macroscópicos y cuyas causas pueden ser debidas a tumores o litiasis.^{5,6}

Tabla 1: Primeras cinco causas de muerte en México 1922-2013.²

	1922	1950	1970	1990	2000	2013
1	Neumonía, influenza	Gastroenteritis, colitis	Neumonía, influenza	Enfermedades del corazón	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
2	Diarreas, enteritis	Gripe y neumonía	Enteritis y otras enfermedades	Tumores malignos	Enfermedades del corazón	Enfermedades isquémicas del corazón
3	Fiebre y caquexia palúdica	Ciertas enfermedades de la primera infancia	Enfermedades del corazón	Accidentes	Cirrosis y otras enfermedades del hígado	Tumores malignos
4	Tos ferina	Accidentes, envenenamientos y violencia	Ciertas causas de enfermedades perinatales	Diabetes mellitus	Enfermedades cerebrovasculares	Accidentes
5	Viruela	Paludismo	Tumores malignos	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Enfermedades del hígado

Tomado de: Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua-Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med (Méx.). 2016; 59 (6): 8-22.

Tabla 2: Principales causas de enfermedad hepática.^{5,6}

Necrosis celular	Colestasis
<p>Aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis viral • Hepatitis tóxica • Hepatitis alcohólica • Necrosis isquémica <p>Crónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis crónica activa • Hepatitis autoinmune • Cirrosis 	<p>Intrahepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin obstrucción mecánica con daño hepatocelular predominante ✓ Agudas <ul style="list-style-type: none"> – Virales: hepatitis A, B, B + D, C, E, Epstein-Barr y citomegalovirus – Hepatitis autoinmune – Hepatitis isquémica – Congestiva: síndrome de Budd-Chiari, valvulopatías e insuficiencia cardiaca – Hepatitis tóxicas – Infecciones bacterianas, leptospiras, salmonelas. – Enfermedades hereditarias (de Wilson) ✓ Crónicas <ul style="list-style-type: none"> – Virus de las hepatitis B, C, D; citomegalovirus, virus Epstein-Barr – Hepatitis autoinmune – Lesiones primarias de los conductillos biliares intrahepáticos (cirrosis hepática biliar primaria y colangitis esclerosante primaria inicial) – Hereditarias (enfermedad de Wilson, insuficiencia de alfa-1 antitripsina) • Sin obstrucción mecánica con mínimo o nulo daño hepatocelular ✓ Colestasis recurrente del embarazo ✓ Alimentación parenteral ✓ Fármacos: estrógenos y esteroides anabólicos ✓ Colestasis benigna recurrente • Obstrucción mecánica al paso de la bilis ✓ Infiltrativas <ul style="list-style-type: none"> – Infecciosas (tuberculosis, microabscesos) – Granulomatosas (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener) – Neoplasias (hepatocarcinoma, metástasis hepáticas, linfomas) ✓ Lesiones primarias de conductillos biliares <ul style="list-style-type: none"> – Cirrosis biliar primaria – Colangitis esclerosante – Fármacos (eritromicina, alfametildopa) <p>Extrahepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción de los conductos biliares <ul style="list-style-type: none"> ✓ Coledocolitiasis ✓ Síndrome de Mirizzi ✓ Cuerpos extraños ✓ Parásitos (áscaris y fasciolas) • Enfermedad de los conductos biliares <ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad biliar benigna <ul style="list-style-type: none"> – Estenosis de la vía biliar (quirúrgica, traumática, isquémica) – Sección o ligadura de colédoco o de los conductos hepáticos – Úlcera duodenal cicatrizada con daño en la papila

Continúa tabla 2: Principales causas de enfermedad hepática.^{5,6}

Necrosis celular	Colestasis
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad biliar neoplásica <ul style="list-style-type: none"> – Colangiocarcinoma – Carcinoma ampular – Cáncer vesicular infiltrante ✓ Enfermedad biliar inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> – Colangitis esclerosante primaria – Colangitis por SIDA – Papilitis y odditis estenosantes • Compresión extrínseca de los conductos biliares <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cáncer de páncreas ✓ Pancreatitis ✓ Linfadenopatías en el hilio hepático ✓ Diverticulitis yuxtapapilar del duodeno

Tomado y modificado de: Fernández-Daza E, Fernández JE, Moreno-Mejía I, Moreno-Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14 (11-12): 533-546.

Del Valle-Díaz S, Piñera-Martínez M, Medina-González N, Sánchez-Vega J. Colestasis: un enfoque actualizado. MEDISAN. 2017; 21 (7): 876-900.

No obstante, en algunas enfermedades existe superposición entre ambos grupos, como en la colangitis esclerosante primaria, que afecta ambos niveles, ya que los conductos biliares macroscópicos pueden resultar afectados en su trayecto tanto intra como extrahepático, por lo cual la denominación de extrahepática para esta colestasis no es correcta en un sentido estricto.⁶

En ocasiones, es posible encontrar anatómicamente una obstrucción al flujo de la bilis, junto con aumento o no de las cifras de bilirrubina directa o conjugada, sin que se aprecie ictericia en el examen físico; en este caso se utiliza el término de colestasis anictérica o íctero latente. También cabe señalar que generalmente las colestasis se acompañan de ictericia.⁶

BREVE HISTORIA DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS HEPÁTICAS

Previo al advenimiento de la medición de las enzimas hepáticas, la evaluación de la salud hepática estaba limitada al examen clínico (ictericia, dolor abdominal) así como pruebas de función hepática. Desafortunadamente, muchas de estas pruebas eran laboriosas y consumidoras de tiempo y no fueron aplicadas para muchas enfermedades hepáticas. Por otra parte, la gran capacidad funcional del hígado y su habilidad de regeneración provocaban que muchas de estas determinaciones no arrojaran resultados

anormales, excepto en aquellos casos de enfermedad muy severa o prolongada.⁷

En 1913, por ejemplo, la bilirrubina directa podía ser medida usando la reacción de van den Bergh. El aclaramiento de colorantes, como la bromosulfaleína, y la formación de metabolitos de compuestos, como el ácido benzoico, proporcionaban información de la capacidad del hígado para metabolizar y excretar xenobióticos. La prueba de tolerancia a la galactosa evaluaba la capacidad del hígado para convertir galactosa en glicógeno. La flocculación de muestras después de mezclarlas con reactivos específicos como el complejo cefalin-colesterol, preparado a partir de cerebro de oveja, podría ser examinada para medir los cambios en la composición proteica en el suero causado por la disfunción del hígado.⁷

Aunque la fosfatasa alcalina (FA) se ha medido en suero en varias enfermedades desde 1930, los cambios en los niveles en suero de otras enzimas hepáticas, incluidas las aminotransferasas de pacientes con enfermedad o lesión hepática, no se describieron hasta mucho tiempo después. Esto se debió a que se pensaba que las enzimas intracelulares estaban ancladas a los organelos celulares y no podían liberarse incluso después del daño a la membrana plasmática. Karmen y colaboradores fueron los primeros en reportar la presencia de niveles elevados de aminotransferasas en el suero de un paciente con hepatitis aguda y dos con cirrosis en 1955. Inicialmente, la

medición de la actividad de la aminotransferasa también podría llevar mucho tiempo, ya que se realizaba mediante cromatografía en papel para separar el glutamato producido por la reacción de la enzima con α -cetoglutarato y alanina o aspartato. Las manchas de glutamato se cortaron del papel y se extraían midiéndose con una prueba colorimétrica.⁷

Por desgracia, poco se ha avanzado en la descripción de nuevos biomarcadores de lesión hepática desde la introducción de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT), en la década de 1960, como marcador útil de enfermedad hepática, si lo comparamos con otros marcadores de lesión en otros órganos, como los utilizados para el daño agudo de miocardio, los cuales han evolucionado de manera constante (Figura 1).⁷

El aumento en la determinación de los niveles de aminotransferasa, en relación con las encuestas de salud y los programas de detección a principios de la década de 1980, condujo a una mejor detección de la función hepática individual con patología hepática.⁸

Pruebas hepáticas

Desde el punto de vista funcional, el hígado consiste en tres sistemas: el hepatocito responsable del metabolismo bioquímico, los canalículos biliares responsables del transporte de la bilirrubina y el sistema reticuloendotelial con las células de Kupffer para la defensa inmune, por lo que no existe una sola prueba que pueda valorar la totalidad de la función hepática. Para lograr esto, todos los laboratorios suelen emplear una batería de pruebas frecuentemente mal denominadas: «pruebas de función

hepática» (PFH), para la detección inicial y manejo de las enfermedades de este órgano. A pesar de que son de poco valor en la evaluación de la función y de recibir muchas críticas por esta terminología, la frase «PFH» está firmemente arraigada en el léxico médico debido a que tienen una gran difusión tanto en la práctica clínica habitual como en la literatura médica. Estas pruebas son indicadas, por lo general, para la investigación de sospecha de enfermedad hepática, monitoreo de la actividad de la enfermedad o sólo como análisis de sangre «de rutina» en perfiles metabólicos integrales, los cuales son marcadores indirectos de enfermedad hepatobiliar y sirven al médico para:

- Cribado: son métodos no invasivos, pero sensibles para determinar la presencia o ausencia de disfunción hepática.
- Realizar diagnósticos específicos: son útiles para reconocer y diferenciar entre hepatitis virales agudas y crónicas, así como diversos trastornos colestásicos.
- Determinar la severidad y establecer pronóstico: la evaluación y cuantificación de la función hepática real es crucial en pacientes con enfermedad hepática crónica para monitorear la progresión de la enfermedad y predecir el pronóstico individual, como en la cirrosis biliar primaria.
- Seguimiento del curso de la enfermedad: son útiles para evaluar la respuesta a terapia como en el caso de la hepatitis autoinmune.⁹⁻¹²

The National Academy of Clinical Biochemistry y la American Association for the Study of Liver Diseases

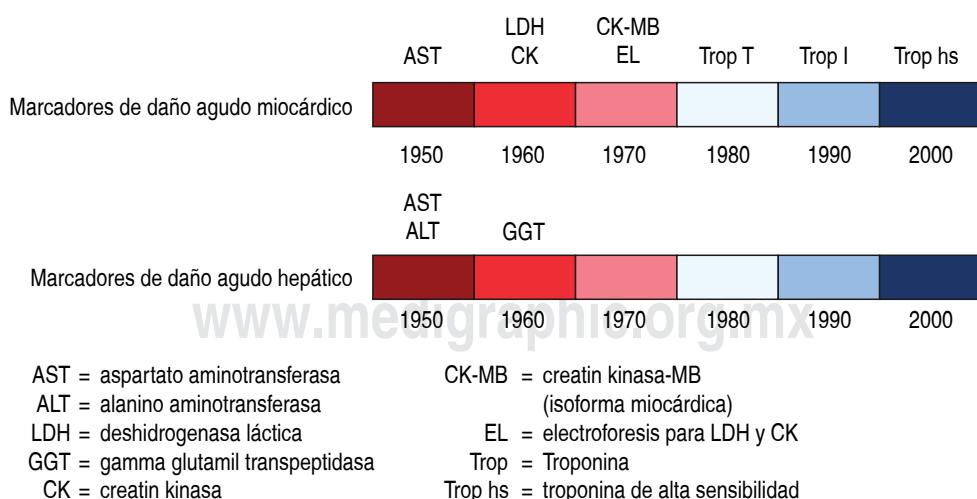


Figura 1: Línea de tiempo en el desarrollo de biomarcadores de lesión aguda miocárdica y hepática (1950-2010). Tomado y modificado de la Referencia 7

recomiendan un panel específico de pruebas para ser utilizado en la evaluación inicial de una enfermedad hepática conocida o sospechada, dentro de las que se incluyen varios parámetros bioquímicos como son: la aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina, albúmina y actividad de protrombina (TP). Sin embargo, estas pruebas en realidad son consideradas potenciales indicadores, tanto de daño hepático como de falta de permeabilidad de las vías biliares, ya que las «verdaderas» pruebas de función hepática comúnmente no son solicitadas porque incluyen mediciones de sustratos, los cuales son eliminados mediante su captación y/o metabolismo hepático. Se considera que sólo las determinaciones de bilirrubina, albúmina, prealbúmina y el tiempo de protrombina (TP) miden de manera acertada la capacidad funcional identificable del hígado; no obstante, estas pruebas pueden alterarse por factores extrahepáticos (desnutrición proteica, hemólisis y uso de antibióticos), con excepción de la prealbúmina, por lo tanto, estas expresiones o terminología de PFH (como se le denomina a este grupo de pruebas) son imprecisas y pueden conllevar a errores conceptuales, por lo que es mejor referirlas como «química hepática» o «pruebas hepáticas». ^{9,10,13,14}

Es importante también señalar que dicho perfil, como se ha mencionado con anterioridad, es incluido de manera frecuente dentro de programas de tamizaje, tanto de pacientes asintomáticos como sintomáticos, lo que origina en la práctica clínica un problema al realizar una correcta interpretación de los resultados obtenidos del mismo. Para lograr esto, se debe tomar en cuenta lo siguiente:⁹

1. De acuerdo con las necesidades clínicas, el marcador ideal debe reunir las siguientes características: a) alta sensibilidad y especificidad; b) disponibilidad, seguridad, economía y reproducibilidad; y c) capacidad para diferenciar de otros trastornos, es decir evitar falsos positivos.⁴
2. El rango biológico de referencia (no utilizar el término valor normal), para cualquier prueba de laboratorio, se encuentra en el intervalo comprendido entre \pm 2 desviaciones estándar en relación al valor medio obtenido a partir de una población con características similares considerada como «sana». Tomando en cuenta este criterio, se puede establecer que por definición quedan incorporados 95% de los sujetos y que entre 2.5 y 5% de la población «sana» a la que se solicitan estas pruebas pueden tener valores superiores al límite considerado en la población de referencia,

o al menos un valor alterado. Resultados obtenidos dentro del valor biológico de referencia no excluyen con total seguridad la existencia de patología hepática, como sucede con la hepatitis por virus C, en la que es característica la fluctuación en los valores de las transaminasas a lo largo del tiempo, o bien, la cirrosis avanzada, donde es posible encontrar valores dentro del rango biológico de referencia.⁹

3. El perfil hepático no debe interpretarse como un resultado anormal aislado, esto debido a que los parámetros bioquímicos incluidos en dicho perfil no son órgano-específicos y pueden reflejar tanto patología hepática como procesos a otros niveles. Así, podemos encontrar hiperbilirrubinemia asociada a hemólisis o elevaciones de la FA en casos de patología ósea o elevaciones de la ALT tras ejercicio físico, patología muscular o hipotiroidismo.^{5,9}

De acuerdo con lo expuesto, se deduce que para llegar a una adecuada interpretación de los resultados obtenidos de las pruebas hepáticas, es indispensable contar con:

- a) Historia clínica en la que se citen los signos y síntomas que presenta el paciente, así como la identificación de potenciales factores de riesgo de tipo sexual o parenteral (transfusión, consumo de drogas, etcétera), existencia de enfermedades concomitantes y consumo de alcohol o fármacos que orienten hacia una determinada patología concreta, lo que permita la realización de las pruebas complementarias para confirmar dicho diagnóstico.
- b) Examen físico apropiado.
- c) Pruebas de imagen.
- d) En muchos casos la biopsia hepática.^{5,9}

Sin embargo, en un porcentaje importante de casos, el paciente se encuentra asintomático y no existen datos que permitan realizar un diagnóstico de presunción. Son numerosos los estudios realizados para conocer la(s) causa(s) más frecuente(s) de hepatopatía en asintomáticos con elevación de alguno de los analitos hepáticos.⁹

Clasificación de las pruebas de perfil hepático

Desde un punto de vista conceptual, de la misma manera como se clasifica la patología hepática, las pruebas hepáticas se pueden dividir en dos grandes grupos:

- A. **Patrón citolítico:** es difícil diferenciarlas dentro del contexto de la presentación clínica (aguda o crónica) a partir de los resultados de un panel hepático, pero es

Tabla 3: Pruebas de función hepática.⁵

Necrosis celular	Alanino aminotransferasa (ALT) Aspartato aminotransferasa (AST) Relación AST/ALT
Colestasis	Deshidrogenasa láctica (DHL) Fosfatasa alcalina (FA) Gamma glutamiltransferasa (GGT)
Metabolismo aniónico orgánico	Bilirrubina total Bilirrubina directa
Síntesis proteica	Albúmina Tiempo de protrombina
Pruebas inmunológicas	Globulinas totales Anticuerpos antinucleares Anticuerpos anti músculo liso Inmunoglobulinas Anticuerpos antimitocondriales Anticuerpos antimicrosoma hepático-renal tipo 1
Marcadores virales hepatitis A	HAV total HAV IgM
Marcadores virales hepatitis B	HBsAg Anti-HBc total Anti-HBc IgM HBe Ag Anti HBe IgG Anti HBs IgG
Marcadores virales hepatitis C	Anti HVC RIBA (ensayo inmunoblot recombinante)
Marcadores genéticos para hemocromatosis hereditaria	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) Saturación de transferrina Ferritina
Marcadores genéticos para enfermedad de Wilson	Mutación C282Y/H16BD Índice de hierro hepático Ceruloplasmina sérica Cobre urinario
Marcadores genéticos para deficiencia de alfa 1 antitripsina	Electroforesis de proteínas séricas Alfa 1 antitripsina sérica Análisis fenotípico

Tomado de: Fernández-Daza E, Fernández JE, Moreno-Mejía I, Moreno-Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14 (11-12): 533-546.

importante señalar que la presencia de una elevación marcada de las transaminasas (valores ≥ 10 veces los valores biológicos de referencia) indica necrosis celular aguda, mientras que elevaciones menos marcadas (≤ 7 veces) son indicadores de necrosis crónica. Otro parámetro que sugiere necrosis celular crónica es la presencia de valores séricos disminuidos de albúmina con aumento de globulinas (hipergammaglobulinemia) sobre todo si está asociada con la presencia de hepatitis crónica activa, hepatitis autoinmune o cirrosis, lo que indica respuesta inmune a la enfermedad.⁵

B. Patrón colestásico: existe elevación preponderante de la FA, acompañado por lo general de aumento de la GGT con o sin elevación de la bilirrubina. En las de tipo intrahepático existe incremento de FA, pero los niveles de bilirrubina se mantienen dentro de límites biológicos de referencia. Esta disociación entre la FA y bilirrubina sérica es característica de este tipo de colestasis. Cuando se acompaña de una elevación en la concentración sérica de DHL, puede ser un indicio de metástasis hepática. En las de tipo extrahepático, existe incremento en los niveles tanto de bilirrubina

como de FA; la primera debido a una falla en su excreción y la FA por incremento en su síntesis.^{5,6,9}

Por último, podemos referir que existe un tercer grupo de pruebas que evalúan el daño hepático como las globulinas o los anticuerpos tisulares y las pruebas que apuntan hacia una etiología específica como son los marcadores de infección viral (*Tabla 3*).¹⁵

Desde el punto de vista fisiopatológico, la batería de pruebas hepáticas puede dividirse en tres grandes grupos:

- 1) Pruebas de la capacidad del hígado de síntesis, transporte de aniones orgánicos y metabolismo de drogas. Estas pruebas son indicadoras de función hepática.
- 2) Pruebas que detectan daño a los hepatocitos. Es decir, son indicadoras de lesión hepática y
- 3) Pruebas inmunológicas.^{7,11,15}

A continuación, se describen cada una de estas pruebas:

Pruebas de la capacidad del hígado de síntesis, transporte de aniones orgánicos y metabolismo de fármacos

Pruebas de síntesis hepática
Albúmina

Es la proteína plasmática más abundante, cuya principal función es el transporte de sustancias tanto endógenas como exógenas. Es sintetizada de manera exclusiva en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos, en una cantidad aproximada de 10 g cada día. La velocidad de producción es dependiente de varios factores como son la provisión de aminoácidos, la presión oncótica del plasma, niveles de citoquinas inhibitorias, así como del número de hepatocitos funcionales. Su vida media en la circulación es de alrededor de 19 a 21 días (tres semanas). Una reducción en sus niveles por lo general indica enfermedad hepática progresiva de más de tres semanas de evolución (hepatitis aguda debido a su larga vida, y en las crónicas cuando la enfermedad progresó a cirrosis). Es uno de los principales marcadores de descompensación y pronósticos de la cirrosis; sin embargo, no sólo por esta causa se alteran sus niveles, sino también, como se ha mencionado previamente, cuando existe pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, quemaduras, enteropatía con pérdida de proteínas), un recambio incrementado de albúmina (estados catabólicos, glucocorticoides), así como disminución en la ingesta de proteínas (desnutrición, dietas muy bajas en proteínas). Sus valores se incrementan típica-

mente por hemoconcentración debido a deshidratación, uso prolongado de torniquete durante la recolección de la muestra o por evaporación de la misma.^{3,5,10,15-17}

Tiempo de protrombina (TP)

El hígado es el sitio de producción para todas las proteínas séricas excepto las inmunoglobulinas y el factor de von Willebrand. La medición del TP mide la tasa de conversión de protrombina en trombina, y es considerado el método de medición más sensible de la función hepática comparado con la albúmina, esto debido a que el TP puede estar prolongado en aquéllos con enfermedad hepática severa de < 24 horas de evolución. Esta prueba mide la vía extrínseca de la coagulación, es decir, es dependiente de la actividad de los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII, IX y X. Los factores II, VII, IX y X son activados mediante una enzima, dependientes de vitamina K a través de la adición de un segundo grupo γ -carboxilo sobre los residuos de ácido glutámico. Es importante distinguir entre un TP prolongado debido a enfermedad hepatocelular y uno que se debe a colestasis crónica con malabsorción de grasas. Por regla general, en ausencia de enfermedad hepática, un TP prolongado puede ser debido a deficiencia de vitamina K. La presencia de malabsorción por un proceso colestático, esteatorrea o cuando se toman antibióticos que alteran la microflora intestinal, provoca que la vitamina K no se absorba, dando como resultado que el TP se prolongue, lo cual se corrige de 24 a 48 horas tras la administración parenteral de vitamina K, lo que no ocurre si el origen de la alteración es una enfermedad hepatocelular. En aquéllos con disfunción o daño hepatocelular significativo, un TP patológico, sobre todo si es más de 4 o 5 segundos superior al control y no responde a la administración de vitamina K, suele indicar una lesión extensa del parénquima y mal pronóstico a largo plazo. Otras causas que prolongan el TP pueden ser bolos de heparina, anticoagulación con warfarina, coagulación intra vascular diseminada (CID) e hipotermia. El TP es relativamente insensible a la deficiencia de cualquier factor de coagulación individual, ya que no existe una prolongación significativa hasta que las concentraciones del factor deficiente caen por debajo de 10% de la concentración normal.^{3,5,10,15-17}

En los casos de falla hepática aguda, con frecuencia se desarrolla coagulopatía, debido a la reducción en la síntesis de los factores procoagulantes, síntesis baja de inhibidores de coagulación (proteína C, proteína S, anti trombina III, α 1-antitripsina, inhibidor esterasa C1). El aclaramiento de los factores activados se encuentra también reducido y la tromboplastina tisular es liberada de los hepatocitos. El resultado final es la presencia de CID

con elevación en los niveles sanguíneos de dímero D y prolongación de los tiempos de coagulación.¹⁵

Relación normalizada internacional

Se utiliza para estandarizar el reporte de los resultados del TP, lo que evita la variabilidad interlaboratorio en su medición. Se calcula utilizando la siguiente fórmula:

Radio internacional normalizada = (TP paciente/
media TP control)¹⁵

ISI = índice de sensibilidad internacional.

Ceruloplasmina

Es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado y sirve como un importante transportador de cobre en la sangre. Su nivel plasmático normal es de 200 a 600 mg/L. El nivel es elevado en infecciones, artritis reumatoide, embarazo, enfermedad hepática no Wilson e ictericia obstructiva. Niveles bajos se observan en neonatos, enfermedad de Menkes, Kwashiorkor, marasmo, enteropatía por pérdida de proteínas, deficiencia de cobre, aceruloplasminemia y en la enfermedad de Wilson.¹⁸

α -Fetoproteína (AFP)

La AFP es la proteína sérica principal en el feto de mamíferos en desarrollo. Es producida en niveles altos en el hígado fetal y endodermo visceral del saco vitelino, y en niveles bajos por el intestino y el riñón, lo cual se reprime después del nacimiento. La AFP es necesaria para la fertilidad femenina, ya que durante el desarrollo embrionario protege al cerebro femenino en desarrollo de la exposición prenatal a estrógenos. Existen tres variantes diferentes de AFP, las cuales se diferencian en sus cadenas de azúcar (AFP-L1, AFP-L2, AFP-L3). La AFP-L1 es la fracción ligada a la aglutinina (LCA) y es la principal glicoforma de la AFP en el suero de pacientes con enfermedad hepática crónica no maligna. En contraste, la AFP-L3 (forma reactiva), puede detectarse en el suero de pacientes con hepatocarcinoma. La estimación de la relación AFP-L3/ AFP es útil para el diagnóstico y pronóstico de hepatocarcinoma. El nivel normal de AFP es de 0 a 15 μ g/L. Un valor de AFP superior a 400-500 μ g/L se considera diagnóstico de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis.¹⁸

Prealbúmina

El nivel sérico de prealbúmina es de 0.2 a 0.3 g/L. Estos niveles disminuyen en presencia de enfermedad hepática,

se piensa que es debido a la reducción en su síntesis. Su determinación se considera útil en los casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos.¹¹

Pruebas de transporte de aniones y metabolismo

Bilirrubinas

La bilirrubina es un pigmento y principal metabolito de degradación del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina y los citocromos. La producción diaria de bilirrubina no conjugada es de 250 a 350 mg, y 85% proviene de la destrucción de los eritrocitos senescentes en el bazo. Es transportada, unida predominantemente a la albúmina (bilirrubina directa o conjugada), desde su lugar de producción hasta el hígado en donde se disocia de la albúmina y es captada por el retículo endoplásmico liso del hepatocito, en donde mediante la acción de la 5'uridinadifosfato glucuroniltransferasa cataliza la conjugación rápida de la bilirrubina con el ácido glucurónico, lo que hace a la bilirrubina hidrosoluble o no conjugada y permite su excreción en los canalículos en forma de sales biliares, las cuales son convertidas por las bacterias del colon en urobilinógeno (hidrosoluble) y urobilina para su subsecuente excreción de manera mayor como pigmento de las heces fecales y en menor medida en orina. El nivel de bilirrubina sérica total por lo general es de < 1.1 mg/dL, del cual 20% corresponde a la bilirrubina directa y 70% a la indirecta.^{3,5,10,15,16}

La bilirrubina sérica se encuentra principalmente en una forma no conjugada, lo que refleja un equilibrio entre producción y excreción hepatobiliar. Elevación de los niveles de bilirrubina total junto con incremento de bilirrubina directa son indicativos de necrosis del parénquima hepatocelular y obstrucción biliar o colestasis (obstrucción con cálculos o malignidades), mientras que si el incremento es en relación a la bilirrubina indirecta es sinónimo de hemólisis, eritropoyesis ineficiente, reabsorción de un hematoma o errores innatos del metabolismo (síndrome de Gilbert y síndrome de Crigler-Najjar).^{10,15,17}

La bilirrubina delta se deriva de la reacción de la bilirrubina conjugada o directa con la albúmina, por lo que tiene una vida media similar al de la proteína. Niveles de bilirrubina delta se detectan en aquéllos con ictericia prolongada, como convalecientes de hepatitis u obstrucción significativa, y su valor decrece en relación directa como se ha mencionado antes, a la vida media de la albúmina (tres semanas).¹⁰

Exposiciones prolongadas a la luz de la muestra, así como un buffer de pH incorrecto, pueden incrementar de manera falsa los niveles de la reacción de bilirrubina indirecta.¹⁵

Ácidos biliares séricos

Son aniones orgánicos sintetizados en el hígado a partir del colesterol y reflejan la integridad de la circulación enterohepática. Su concentración en sangre depende del flujo de sangre en el hígado, la captación hepática, la secreción de ácidos biliares, la absorción intestinal y la circulación portosistémica. Por este motivo, es una prueba poco específica y no hay evidencias concluyentes que indiquen ventajas sobre las pruebas bioquímicas convencionales. Sus valores de referencia son 0 a 8 μ moles/L en ayunas y 1.5 a 18 μ moles/L postprandial. Sus valores están aumentados en casos de lesión hepática aguda, como la colestasis intra y extrahepáticas y en la insuficiencia hepática.^{3,7}

Amoníaco

Es producto del metabolismo de los aminoácidos, y debido a que el hígado es el único órgano del cuerpo que contiene enzimas del ciclo de la urea, la depuración del amoníaco se realiza en este órgano, por lo que su incremento es un signo típico de lesión hepática y esto sólo ocurre cuando más de 80% del tejido sano del hígado se daña y no se regenera, como ocurre en la cirrosis o en la falla fulminante. Altas concentraciones arteriales de amonio pueden observarse en deficiencias de enzimas del ciclo de la urea, síndrome de Reye y en encefalopatías agudas o crónicas, por lo que se correlacionan de manera directamente proporcional la concentración de amoníaco con el desarrollo de encefalopatía y falla hepática aguda fulminante. Incrementos leves se observan en sujetos con hepatitis crónica. Otros factores que afectan los niveles de amoníaco son la edad (4-8 veces más alto en neonatos), origen de la muestra (los valores son más altos en sangre arterial que venosa), ejercicio (aumenta hasta tres veces), tabaquismo (aumenta 10 μ mol/L luego de un cigarrillo), demora en el análisis (aumenta debido al metabolismo celular en 20% después de una hora y 100% a las dos horas), y otros (leucemia aguda, transfusiones de sangre, trasplante de médula ósea, sangrado gastrointestinal, alta ingesta proteica, ingesta de ácido valproico y glicina).^{11,16}

Pruebas indicadoras de necrosis hepatocelular

Aminotransaminasas

AST y ALT son dos enzimas que se encuentran en altas concentraciones en los hepatocitos, donde catalizan la transferencia de grupos amino para producir ácidos pirúvico y oxalo-acético respectivamente, al utilizar vitamina

B6 como cofactor. La causa del aumento de la actividad de ambas enzimas está relacionada con su vertido al torrente sanguíneo debido al aumento de la permeabilidad de la membrana celular de los hepatocitos dañados, lo que las constituyen como los indicadores utilizados de manera común para valorar necrosis hepática, mientras que el valor predictivo de la relación AST/ALT se ha validado en la enfermedad hepática no alcohólica, hepatitis viral crónica, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria. ALT es citoplasmática de manera exclusiva y por lo general se encuentra presente en el hígado, lo cual lo convierte en el marcador más específico de lesión hepatocelular, mientras que la forma mitocondrial, como la citoplasmática de AST, se encuentra en todas las células de otros órganos, incluidos riñón, cerebro, miocardio y músculo esquelético. La vida media de la AST es 17 ± 5 horas, mientras que la de ALT es de 47 ± 10 horas. En el adulto, las actividades de AST y ALT son mayores en el hombre que en mujeres, y los intervalos de referencia varían con la edad.^{3-5,10,15,16}

La actividad de ALT es mayor que la de AST en muchos tipos de enfermedad hepática, excepto en la hepatitis alcohólica o en casos de enfermedad cardiaca o muscular, donde es mayor la de AST.¹⁶

Debido a que los valores límites superiores de referencia varían muy poco entre los 25 y 60 años de edad, no se requiere usar límites de referencia ajustado por la edad para esta población, que comprende a la mayoría de las personas con lesión hepática crónica. Límites de referencia separados se requieren para niños y ancianos.¹⁶

Hay un conjunto acumulado de datos que demuestran que las elevaciones de AST y ALT se correlacionan con la morbimortalidad.¹⁰

Deshidrogenasa láctica (DHL)

Es una enzima que se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la oxidación reversible de lactato y piruvato en la glucólisis. Existen cinco isoenzimas LD1 a LD5, cuya composición tetramérica varía de acuerdo con su distribución tisular (hígado, miocardio, corteza renal, pulmón, músculo esquelético y eritrocitos), lo que le resta especificidad como indicadora de daño hepático, ya que su elevación es sensible al daño tisular, pero no específica para el origen.^{5,15}

Pruebas indicadoras de colestasis

Fosfatasa alcalina (FA)

Forma parte de una familia de enzimas metaloproteínas zinc-dependientes, que catalizan la hidrólisis de ésteres

de fosfato en presencia de pH alcalino. Esta enzima se encuentra en los hepatocitos de la membrana canalicular así como en hueso (es la localización extrahepática más común), placenta, células germinales, intestino (mucosa ileal) y riñón. Las FA de hueso, hígado y riñón comparten una estructura proteica, la cual es codificada por el mismo gen y sólo difieren en su contenido en hidratos de carbono. La vida media de la isoenzima hepática es de tres días.^{3,9,14,13}

Se encuentra documentado que en personas con grupos sanguíneos 0 y B, los niveles de FA pueden incrementarse después de una comida grasosa como consecuencia de incremento de FA intestinal. Típicamente la FA se incrementa en obstrucciones biliares.^{5,9,13}

Para confirmar que el incremento de la FA es de origen hepático, se debe medir la GGT, la cual, si se encuentra también elevada, sugiere que el incremento es de origen hepático. El descenso de FA está descrito en: hipotiroidismo, enfermedad celíaca, escorbuto y acondroplasia. Agentes tales como el citrato, oxalato o EDTA unen cationes como zinc y magnesio, los cuales son cofactores necesarios para la actividad de FA, lo que causa falsos valores disminuidos, como sucede en la transfusión de sangre (que contenga citrato).^{3,9,14}

Los límites biológicos de referencia difieren poco en los hombres y mujeres entre las edades de 25 y 50 años de edad. Después de los cincuenta años, los límites de referencia aumentan en las mujeres debido a la resorción ósea. Se requieren rangos de referencia separados para niños y mujeres embarazadas.^{5,9,14}

Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)

Es una enzima microsomal unida a membranas del epitelio biliar (ductos pequeños) y de los hepatocitos. Su función es regular el transporte de aminoácidos a través de las membranas canaliculares de los hepatocitos al catalizar la transferencia de un grupo glutamilo a los aminoácidos libres. Se localiza, en orden decreciente de abundancia, en el túbulo proximal renal, hígado, páncreas e intestino. La actividad principal de esta enzima en suero proviene del hígado. Aunque es una prueba sensible de enfermedad hepatobiliar, su utilidad está limitada por la falta de especificidad, ya que niveles elevados pueden encontrarse en la enfermedad pancreática, infarto de miocardio, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y alcoholismo. Medicamentos como la fenitoína, la carbamazepina y los barbitúricos también pueden causar un aumento leve de esta enzima. Su vida media es de 7 a 10 días, y ésta aumenta en casos de lesión hepática asociada a alcohol hasta por 28 días.^{3,5,15-17}

Se deben establecer límites de referencia para hombres, mujeres y niños, esto debido a que en hombres adultos existe un único rango de referencia entre las edades de 25 y 80 años, mientras que en mujeres y niños los límites superiores aumentan gradualmente con la edad y son más bajos que los encontrados en los hombres adultos de manera considerable.¹⁶

5'Nucleotidasa (5 NTP)

Es una glicoproteína localizada en la membrana citoplasmática de los tejidos del cuerpo, cuya función es catalizar la liberación de fosfato inorgánico del nucleósido 5 fosfato. El rango normal establecido es de 0 a 15 U/L. Se encuentran niveles elevados en personas con ictericia obstructiva, enfermedad hepática parenquimatosa (hepatitis infecciosa aguda y en hepatitis crónica), metástasis hepáticas, enfermedad ósea y en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La 5 NTP es un marcador temprano de tumores hepáticos primarios o secundarios.¹⁸

Pruebas inmunológicas

Inmunoglobulinas y anticuerpos tisulares

El incremento de las inmunoglobulinas totales es indicativo de enfermedad hepática crónica o de una gammopathía. Las enfermedades autoinmunes también pueden causar daño hepático, como sucede con la cirrosis biliar primaria (diagnosticada mediante la determinación de anticuerpos antimitocondriales) y la colangitis esclerosante primaria (puede existir positividad a los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) y/o los anticuerpos anti músculo liso (anti-SMA) y/o los anticuerpos antinucleares (ANAs)).⁵

Marcadores virales

Algunos agentes virales tienen la capacidad de causar daño hepático agudo o crónico, dentro de los que se incluyen: los virus de la hepatitis A, B y C, los arbovirus, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela zóster, herpes simplex, virus de la inmunodeficiencia humana, adenovirus y ecovirus.⁵

Marcadores genéticos

Las enfermedades genéticas más importantes (ver más adelante) que causan hepatopatía son:

Hemocromatosis hereditaria: se produce como consecuencia de mutaciones en los genes que controlan el metabolismo del hierro, lo que produce acumulación

progresiva del mismo y conduce a cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se confirma mediante análisis fenotípico y por biopsia hepática.⁵

Enfermedad de Wilson: se produce como consecuencia de la mutación del gen ATP7B, el cual controla el metabolismo del cobre, lo que causa problemas hepáticos y neuropsiquiátricos. El diagnóstico se realiza, como se ha mencionado con anterioridad, mediante la determinación de ceruloplasmina y presencia de altas concentraciones de cobre en la biopsia hepática.⁵

Deficiencia de alfa 1 antitripsina: glicoproteína inhibidora de serina proteinasas elastasa sintetizada por el hígado. Su concentración normal es de 1.0 a 1.6 g/L. Debido a que es una proteína de fase aguda, sus niveles séricos aumentan en trastornos inflamatorios, embarazo y después de la anticoncepción oral. Su deficiencia ocasiona un desorden metabólico que predispone a enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se confirma mediante el análisis fenotípico.^{5,11}

NUEVOS BIOMARCADORES

En la última década, ha habido un enorme crecimiento en el interés por el desarrollo de nuevos biomarcadores de lesión hepática. Las principales categorías de biomarcadores emergentes se resumen en la *Tabla 4* y se describen a continuación.

Biomarcadores de daño mitocondrial

Se han identificado o sugerido varios biomarcadores de daño mitocondrial:

Enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa (GLDH) y ADN mitocondrial (ADNmt): estos marcadores son específicos para lesiones relacionadas con el daño mitocondrial, ya que se ha demostrado que ambas aumentan en la circulación después de la sobredosis de paracetamol y la hepatitis hipóxica.⁷

Acilcarnitinas y las enzimas de la matriz mitocondrial carbamoil fosfato sintetasa-1 (CPS1) y ornitina carbamoil-transferasa: investigaciones más recientes las han identificado como posibles biomarcadores de disfunción mitocondrial.⁷

Aunque todos estos biomarcadores parecen tener utilidad clínica limitada por el momento, representan un primer paso hacia el desarrollo de biomarcadores que predicen un resultado mejor que las pruebas de lesión hepática actuales.⁷

Biomarcadores de muerte celular

Las dos formas principales de muerte celular son la necrosis oncotíca y la apoptosis. En la actualidad, los biomarcadores circulantes más populares del modo de muerte celular son las formas de queratina-18 (K18) divididas en caspasas y caspasas de cadenas completas. Es importante

Tabla 4: Nuevos biomarcadores de lesión hepática.^{7,11}

Categoría	Biomarcador
Biomarcadores de daño mitocondrial	GLDH, ADNmt, acilcarnitinas, CPS1
Biomarcadores de muerte celular	Cadenas completas y caspasa K18, HMGB1, miR-122
Biomarcadores de fibrosis	Recuento de plaquetas, péptido procolágeno III, péptido carboxilo-terminal de la procolágena tipo I y péptido amino-terminal de la procolágena tipo III, colágena tipo IV, factor de crecimiento transformante 1, ácido hialurónico, proteína 4 asociada a microfibrillas, marcadores indirectos
Biomarcadores de daño en el ADN	Fragmentos de ADN nuclear
Biomarcadores de otros ácidos nucleicos	miR-122 y otras miARNs
Biomarcadores de inflamación	HMGB1 acetilada, varias citoquinas
Otros biomarcadores	Ácidos biliares, ASS, CSF1, KIM1, aldolasa B

Tomado y modificado de:

McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. EXCLI J. 2016; 15: 817-828.

Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. Indian J Pediatr. 2007; 74 (7): 663-671.

destacar que existe evidencia de que K18 es útil para la predicción del pronóstico del sujeto.⁷

Biomarcadores de fibrosis

La fibrosis puede ser determinada mediante dos formas no invasivas, una de ellas se basa en una aproximación biológica (cuantificación de marcadores en suero) y la segunda en una aproximación física (midiendo la rigidez del hígado); por último, ambas resultan complementarias. Aunque no existe un marcador ideal para la fibrosis, se han identificado varias moléculas o algoritmos como indicadores útiles, cuando se manejan combinados.⁴

Recuento de plaquetas: la trombocitopenia es un marcador valioso para enfermedades hepáticas avanzadas, puede estar relacionada con mecanismos tales como hiperesplenismo, mielosupresión por VHC, disminución de la producción de trombopoyetina y el desarrollo de procesos autoinmunes; sin embargo, la evaluación conjunta de la relación AST/ALT y el recuento de plaquetas tiene un valor diagnóstico alto para la cirrosis (70-90%).⁴

Péptido procolágeno III: la concentración sérica de este péptido aumenta en casos de fibrosis hepática, inflamación y necrosis. Se ha sugerido la utilidad de su medición en el seguimiento de enfermedades crónicas de hígado.¹¹

Péptido carboxilo-terminal de la procolágena tipo I y péptido amino-terminal de la procolágena tipo III: en el hígado humano sano, las colágenas tipo I y III son las más abundantes. Durante la fibrogénesis, los niveles de colágena tipo I pueden aumentar hasta ocho veces; además, la relación I/III también cambia, de 1:1 en el hígado sano, a 1:2 en el cirrótico. El péptido amino-terminal de la procolágena tipo III es un componente importante del tejido conectivo; su concentración relativa en la membrana basal es mayor durante la fibrogénesis hepática seguida por un aumento de sus niveles en suero; su determinación para uso clínico es limitado debido a su baja sensibilidad (78%) y especificidad (81%). En la hepatitis aguda, los niveles de este péptido se correlacionan con los niveles de aminotransferasas, reflejando el grado de fibrosis, pero no es específico, ya que también se eleva en la acromegalia, fibrosis pulmonar, pancreatitis crónica y enfermedades reumáticas. Mientras que los niveles séricos de péptido carboxilo-terminal de la procolágena tipo I se eleva en personas con fibrosis moderada o avanzada, así como aquéllos con cirrosis hepática, por lo que su determinación sérica no permite detectar casos potenciales de fibrosis.⁴

Colágena tipo IV: es un componente esencial de la MEC hepática. A diferencia de las colágenas tipo I y III que son procesadas por proteólisis, esta molécula se deposita

intacta en la MEC y su presencia en el suero refleja su degradación de manera directa. Por lo tanto, los ensayos para detectar estos fragmentos en suero tienen correlación con el grado de fibrosis hepática en aquéllos con hepatitis viral crónica y enfermedad hepática alcohólica, y funciona como indicador sensible a la presencia de cirrosis en la hemocromatosis.⁴

Factor de crecimiento transformante 1 (TGF-1): es una citocina pleiotrópica implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación tisular, producción de MEC y en la respuesta inmune. Se han identificado tres isoformas de esta citocina (1, 2 y 3), pero sólo la 1 ha sido vinculada a la fibrogénesis hepática. El TGF-1 es conocido comúnmente como un componente central de respuesta fibrogénica en las heridas y un sobre regulador de diferentes enfermedades, por lo que existe correlación entre los niveles de TGF-1 y la progresión de la fibrosis.⁴

Ácido hialurónico: glucosaminoglicano componente de la MEC sintetizado por las células hepáticas estelares. Los niveles elevados pueden deberse a disminución en su eliminación o por aumento en su producción; estos han sido detectados en el suero de individuos con enfermedades hepáticas de etiologías diferentes y en particular en aquéllos con cirrosis. La utilidad principal de este marcador reside en que es posible descartar fibrosis avanzada y cirrosis dependiendo de su nivel sérico.⁴

Proteína 4 asociada con microfibrillas: proteína de unión a colágena que participa en la respuesta inmune innata y permite el libre intercambio gaseoso en los pulmones. Un estudio mostró la utilidad de los niveles séricos de esta proteína como diagnóstico para la predicción de cirrosis en un grupo control (individuos sanos) comparado con un grupo de pacientes con VHC con una sensibilidad de 91.6% y una especificidad de 95.6%.⁴

Marcadores indirectos (multicomponentes): los marcadores directos e indirectos se pueden usar solos o combinados para producir puntuaciones compuestas. El cálculo de tales índices puede ser relativamente simple o estar basado en fórmulas complicadas (por ejemplo, FibroTest/FibroSure). El FibroTest® (BioPredictive, París, Francia) fue el primer multicomponente que combinó los datos resultantes de diversas pruebas. También han sido propuestos otros índices, cuatro de ellos están patentados y son comerciales, mientras que otros se encuentran aún en estudio (*Tabla 5*).⁴

Biomarcadores de daño en el ADN

El daño en el ADN se puede evaluar al escalar o frotar en un gel de agarosa, o mediante la detección de nucleosomas por inmunoensayo; sin embargo, falta sensibilidad y especificidad.⁷

Tabla 5: Índices serológicos de multicomponentes.⁴

Estudio	Prueba serológica	Sensibilidad %	Especificidad %
APRI	AST/plaquetas	89	75
PGA	Protrombina, GGT, apolipoproteína A1	91	81
PGAA	Protrombina, GGT, apolipoproteína A1, α_2 macroglobulina	66	72
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol	94	51
Fibro test	Edad, género, GGT, bilirrubinas, α_2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina	75	85
HepaScore	Edad, género, bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, γ_2 macroglobulina	71	84
Fib-4	Plaquetas, ALT, AST, edad	70	74
FibroIndex	Plaquetas, AST, GGT	78	74
FibroMeter	Plaquetas, AST, edad, γ_2 macroglobulina, TP, ácido hialurónico, urea	81	84

Tomado de: Cequera A, García de León-Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. Rev Gastroenterol Méx. 2014; 79 (3): 187-199.

Biomarcadores de ácidos nucleicos

El reciente descubrimiento de que los microARN (miARN) pueden detectarse en circulación, ha provocado el interés de éste y otros ácidos nucleicos como biomarcadores no invasivos de enfermedades. Múltiples estudios han reportado aumentos en miR-122, miR-192, miR-125b y otros miRNAs en suero o plasma después de una sobredosis de paracetamol en humanos y ratones. Es importante destacar que el uso de los perfiles miRNA circulantes como biomarcadores puede ir más allá de la detección de lesión y pronóstico en la enfermedad hepática, ya que también pueden ser útiles para el diagnóstico de la causa subyacente de la lesión.⁷

Otros biomarcadores

Se han informado cambios de manera reciente en una variedad de otros biomarcadores de suero y plasma en personas con lesión hepática, por ejemplo:

Arginino succinato sintetasa: parece aumentar antes que la ALT en la lesión hepática aguda y puede ser más sensible.⁷

Por otra parte, se ha demostrado que los marcadores utilizados para diagnosticar o seguir condiciones distintas a la lesión hepática presentan elevación en la circulación en aquéllos con patología hepática y pueden ser útiles para la predicción del resultado, incluida la molécula 1 de lesión renal (KIM-1) y troponina I. Otros biomarcadores propues-

tos incluyen aldolasa B y el factor estimulante de colonias de macrófagos 1. Por último, se ha demostrado que varias citocinas y marcadores inflamatorios están elevados en la circulación de sujetos con lesión hepática, como IL-6 e IL-8.⁷

UTILIDAD DEL LABORATORIO EN LA PATOLOGÍA HEPÁTICA

La lesión del hepatocito es un hallazgo común en la práctica médica. La enfermedad hepática puede ser: aguda o crónica, focal o difusa, leve o grave, así como reversible o irreversible. La mayoría de los casos de enfermedad aguda son tan leves que nunca llegan a la atención médica, debido a que los síntomas transitorios como fatiga, pérdida del apetito y náuseas suelen atribuirse a otras causas, y tampoco se identifican anormalidades bioquímicas en análisis de sangre atribuibles al hígado. La enfermedad hepática crónica (EHC) es una de las principales causas de morbilidad en el grupo de 45 a 61 años, lo que la está convirtiendo de manera rápida en una carga cada vez mayor para el sistema de atención médica. Debido a la gran reserva funcional en el hígado, la mayoría de los pacientes con EHC clínicamente silente no son diagnosticados hasta el final de la enfermedad. Los pacientes buscan atención médica cuando el hígado ya no puede mantener la homeostasis y comienza a descompensarse con la aparición de ascitis, sangrado visceral, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía o ictericia, es decir, hasta períodos tardíos, lo que además hace difícil deter-

minar la prevalencia de la EHC en la población general; se espera que el número de personas afectadas aumente en la siguiente década. Por esta razón, son importantes las pruebas de laboratorio para la pronta detección de la enfermedad hepática, así como para diferenciar su etiología. Es común la presencia de las enzimas hepáticas elevadas, lo cual afecta 7.9% de los estadounidenses. Entre los adultos, las anomalías más frecuentes observadas en ausencia de síntomas son un nivel elevado de ALT o actividad de GGT. Los niveles de ALT se elevan en 2.8% de la población general, y en aproximadamente 10% de estos casos no se puede identificar una causa de esta hipertransaminasemia crónica. El pronóstico en relación con esta condición sigue siendo desconocido. En el mundo la causa más común de lesión hepática es la infección primaria por virus de la hepatitis (virus hepatitis B y C alrededor de 8% de los casos). Para darnos una idea de su frecuencia, por ejemplo, se estima que 4.1 millones de estadounidenses son positivos para los anticuerpos contra la hepatitis C, y que 3 millones albergan infección crónica con base a la presencia de ARN positivo de hepatitis C en el suero.^{7,10,16,19-21}

Por otra parte, la enfermedad hepática subyacente en personas con enzimas hepáticas elevadas a menudo está relacionada con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (40%), la cual es la causa más común en el mundo occidental, o bien, con la enfermedad hepática alcohólica (25% de los casos). Enfermedad del hígado graso no alcohólico es una condición altamente prevalente asociada con el síndrome metabólico; se observa con mayor frecuencia en aquéllos con trastornos coexistentes como obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y/o hipertensión, y deben considerarse en gran medida en individuos con elevaciones de los niveles de AST/ALT. El consumo de alcohol es una causa muy común de elevación de la química hepática. La definición de consumo de alcohol significativo se ha sugerido como > 210 g de alcohol/semana en hombres y > 140 g en mujeres. Uno de los patrones asociados de forma común con lesión hepática alcohólica es la relación AST/ALT de al menos 2:1, con valores de AST o ALT rara vez superior a 300 UI/L. Una proporción más alta de AST/ALT que excede 3:1 aumenta aún más la probabilidad de enfermedad hepática alcohólica, y esta relación refleja en gran medida la actividad sérica relativamente baja de ALT en comparación con AST conducida por la deficiencia de piridoxina. La medición de GGT puede representar una prueba complementaria para identificar patrones de alcoholismo o abuso de alcohol, aunque GGT por sí solo no es útil para establecer un diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica.^{8,10}

Existen más etiologías que pueden causar lesión hepática:

a) **Desórdenes inmunológicos:** hepatitis autoinmune crónica representa una causa importante de enfermedad hepática crónica la cual se asocia con elevación persistente de la química hepática, y puede ocurrir en presencia de otros desórdenes autoinmunes como son hipotiroidismo, colitis ulcerativa, sinovitis, Sjögren's, artritis reumatoide y psoriasis.¹⁰

b) **Desórdenes congénitos y adquiridos del metabolismo:** la hemocromatosis hereditaria es el trastorno hereditario más frecuente que afecta al hígado. La presencia de antecedente familiar positivo o un historial médico/características del examen físico que sugieran la afectación por sobrecarga de hierro en el hígado, páncreas, piel, articulaciones o corazón puede indicar un diagnóstico probable.

La enfermedad de Wilson es un raro trastorno autosómico recesivo de la enfermedad biliar que ocurre en 1: 30,000 individuos, en la cual existe alteración en la excreción del cobre debido a un defecto en la proteína transportadora de cobre ATP7B. Es una causa poco frecuente de niveles anormales de AST/ALT. A pesar de que con mayor frecuencia es diagnosticado en varones jóvenes, puede presentarse a cualquier edad. La enfermedad puede presentarse como enfermedad hepática, neurológica y/o manifestaciones psiquiátricas. La presentación en el hígado puede ser variable y conducir a insuficiencia hepática aguda y cirrosis, también puede incluir hepatosplenomegalia, enzimas hepáticas anormales. Se debe considerar la detección en todos los sujetos con niveles de AST/ALT elevadas de forma persistente y determinar niveles de ceruloplasmina sérica. Si es bajo, se deben realizar pruebas de confirmación que incluyen determinación de cobre en suero y/o en orina de 24 horas, examen ocular con lámpara de hendidura para identificar anillos patognomónicos de Kayser-Fleischer y posible biopsia hepática para confirmar el diagnóstico, así como para estadiificar la fibrosis y cuantificar la sobrecarga hepática de cobre. Más de 32 diferentes mutaciones del gen de Wilsons han sido identificadas, por lo que se pueden realizar análisis genéticos para la mutación ATP7B en casos de incertidumbre diagnóstica.

Deficiencia de α 1 antitripsina es una enfermedad genética rara en adultos, aunque representa la causa genética más común de enfermedad hepática en niños, con una prevalencia de 1:2,500 en caucásicos norteamericanos. Se debe al defecto en la producción

de la proteína α 1 antitripsina, lo que puede provocar enfisema panacinar y enfermedad pulmonar obstrutiva crónica, así como también enfermedad hepática progresiva, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. El cribado debe considerarse en todos los sujetos con niveles hepáticos persistentemente anormales de AST/ALT, y consiste en pruebas para cuantificar niveles bajos de α 1 antitripsina y pruebas de genotipo para mutación PiZZ que resulta en una deficiencia severa de enzimas.¹⁰

- c) **Enfermedades raras:** las pruebas de laboratorio son críticas para el reconocimiento de éstas, como son la colangitis biliar primaria y colangitis primaria esclerosante 0.01%.
- d) **Fármacos:** los medicamentos recetados y de venta libre, así como los alternativos complementarios o suplementos dietéticos no recetados, representan una fuente común de lesión hepática aguda y crónica. Casi todos los medicamentos están asociados con al menos un pequeño riesgo de elevación de ALT/AST/FA o bilirrubina con o sin hepatotoxicidad. Las clases de medicamentos que pueden causar un aumento en la química del hígado incluyen antibióticos, antiepilepticos, anti inflamatorios no esteroideos (principalmente paracetamol), inhibidores de la HMG-Co-A-reductasa (estatinas), medicamentos anti tuberculosis, tratamiento antirretroviral para el VIH, agentes biológicos como medicamentos contra el factor de necrosis tumoral y algunos agentes quimioterapéuticos para el cáncer. La lesión hepática a un agente específico con frecuencia requiere pruebas empíricas de la interrupción del fármaco para observar la recuperación completa de la química del hígado, aunque en los casos en que el agente sospechoso es médicaamente necesario, se deben hacer esfuerzos para identificar posibles alternativas, y/o establecer un plan de vigilancia para monitorear la progresión de la lesión o bien el desarrollo de insuficiencia hepática. En casos de hepatitis fulminante aguda o grave, se puede requerir una biopsia del hígado para confirmar la gravedad de la lesión y establecer un diagnóstico. Los suplementos herbales comunes asociados con la hepatotoxicidad incluyen chaparral, efedra, ji bu huan, germander, extracto de té verde y cartílago de tiburón. Un recurso útil que está disponible para los clínicos que intentan determinar si un fármaco o un suplemento puede ser hepatotóxico es el sitio web livertox.nih.gov.^{7,10,16,19}

La identificación de individuos con riesgo de lesión hepática crónica requiere un alto índice de sospecha, un historial y examen físico completos. Los estudios de labo-

ratorio, como las pruebas hepáticas alteradas, identifican a algunos sujetos, pero no a todos, con lesiones hepáticas significativas, por lo que, en los últimos años han proliferado los biomarcadores de lesión hepática, muchos de ellos con el potencial de reemplazar o al menos complementar a las aminotransferasas séricas. Un considerable progreso se ha hecho en el desarrollo de nuevos biomarcadores mecánicos, marcadores de inflamación, biomarcadores basados en ARN extracelular, entre otros; por lo que se ha sugerido que, en un futuro cercano, uno o más de estos marcadores reemplazarán o complementarán los biomarcadores existentes para algunos propósitos.^{7,20}

CONCLUSIONES

El hígado realiza múltiples funciones, por lo tanto ninguna prueba o batería de pruebas de laboratorio es suficiente para proporcionar una estimación completa de la función de este órgano en cada situación clínica. Tradicionalmente, se utiliza una amplia gama de pruebas bioquímicas que incluyen enzimas hepáticas, bilirrubina total, TP y nivel de albúmina sérica para evaluar tanto las funciones del hígado como a los individuos con enfermedad hepática sospechada o establecida. Estas pruebas se conocen de manera errónea como «pruebas de función hepática» (PFH), y están disponibles para la mayoría de las causas, pero no está claro si los médicos deben ordenarlas todas a la vez o solicitar pruebas directas según la probabilidad de una enfermedad determinada, ya que se utilizan para detectar la presencia de enfermedad hepática en las personas, sugerir la causa subyacente, estimar la gravedad, evaluar el pronóstico y monitorear la eficacia de la terapia.^{19,22}

Alrededor de 1 a 4% de asintomáticos exhiben pruebas hepáticas anormales en sangre. Una comprensión de las implicaciones celulares de estas anomalías es útil para determinar lo que puede ser la primera indicación de una de las muchas posibles enfermedades hepáticas subclínicas, algunas de las cuales son muy comunes, otras raras y, por lo tanto, pueden guiar una evaluación diagnóstica adicional que permita llegar a la etiología de la lesión hepática. Después de que se reconozca la existencia de disfunción hepática, el patrón específico de anomalías en las pruebas hepáticas puede sugerir la categoría de la enfermedad hepática subyacente, como hepatitis, obstrucciones biliares o enfermedad hepática infiltrativa. El valor de detectar personas sanas y asintomáticas para la enfermedad hepática mediante el uso de este perfil de pruebas bioquímicas es controvertido y puede no ser rentable. Si se realiza un examen de detección, es preferible utilizar un panel de pruebas,

Tabla 6: Significancia clínica de las anormalidades de las pruebas químicas hepáticas.¹¹

Normal	Bases de la anomalía	Enfermedad hepática asociada	Fuentes extrahepática
Bilirrubina 0-1 mg/dL	Disminución de la depuración hepática	Elevación leve: enfermedad hepática, ictericia fisiológica, hiperbilirrubinemia hereditaria Elevación moderada: fármacos, hepatitis viral, hiperbilirrubinemia hereditaria	Hemolisis, eritropoyesis ineficaz, hematoma, mioglobina
Aminotransferasa ALT 10-55 U/L AST 10-40 U/L	Fugas desde los tejidos dañados	Elevaciones marcadas: sugieren lesión de hepatocitos hepatitis, autoinmune, tóxica, hepatitis neonatal, isquemia AST/ALT > 2 en CLD AST/ALT < 1 hepatitis aguda, lesión hepática	ALT específica para necrosis hepatocítica. AST específica para hueso, corazón, músculo, riñón y cerebro
Fosfatasa alcalina 45-115 U/L	Sobreproducción y su paso a la sangre	Elevación leve: enfermedad hepática Elevación moderada: sugieren lesiones en cualquier parte del árbol biliar, desórdenes infiltrativos, hepatitis granulomatosa	Enfermedades óseas, placenta, intestino, tumores
γ glutamil transpeptidasa 0-30 U/L	Sobreproducción y su paso a la sangre	Las mismas que para la fosfatasa alcalina. Criado en EHBA, PFIC	Riñón, bazo, páncreas, corazón, pulmón, cerebro
5' nucleotidasa 0-11 U/mL	Sobreproducción y su paso a la sangre	Las mismas que para la fosfatasa alcalina	Específica para hígado
Tiempo de protrombina 10-14 segundos	Disminución en la capacidad de síntesis	Enfermedad hepática aguda/ crónica no respondedora a vitamina K. EAHB/obstrucción biliar respondedora a vitamina K	Deficiencia de vitamina K secundaria a MAS, PEM, DIC
Radio internacional normalizado 0.9-1.2	Disminución en la capacidad de síntesis	Mismas que para tiempo de protrombina	Mismas que para tiempo de protrombina
Albúmina 3.5-5.5 g/dL	Disminución en la capacidad de síntesis	CLD, cirrosis	Síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteína, PEM, IBD malignidades

Tomado y modificado de: Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. Indian J Pediatr. 2007; 74 (7): 663-671.

por ejemplo, AST, FA, bilirrubina, albúmina, en lugar de utilizar una prueba única debido a la sensibilidad y especificidad superiores para la enfermedad hepática y un costo menor que la suma de las pruebas realizadas de manera individual.^{19,22-25}

La prueba de química hepática ideal es aquella que sea barata, fácil de realizar y analizar, segura, tener un perfil farmacocinético simple con interacciones mínimas con medicamentos, tener un alto valor predictivo y proporcionar resultados rápidos. Se han desarrollado nume-

rosas pruebas que parecen ser prometedoras en algunos estudios; sin embargo, las pruebas hepáticas disponibles en la actualidad presentan las siguientes desventajas:

- a) **Falta de sensibilidad:** puede ser normal en ciertas enfermedades del hígado como la cirrosis, la fibrosis portal no cirrótica, fibrosis hepática congénita, etcétera.
- b) **Falta de especificidad:** con excepción de los ácidos biliares del suero, todos los demás parámetros carecen de especificidad y pueden estar elevados en procesos patológicos fuera del hígado.

Por lo tanto, estas pruebas tienen ciertas ventajas y limitaciones al mismo tiempo, esto debido a la complejidad del hígado y sus diversas funciones, por lo que es importante el perfil clínico del individuo.^{11,26,27}

Puntos importantes a recordar durante la evaluación del daño hepático incluyen:

Primero: las transaminasas hepáticas reflejan necrosis hepatocelular y se requiere un cierto grado de integridad celular residual para que las transaminasas se eleven.

Segundo: muchos de los parámetros de las pruebas hepáticas no son producidos de manera exclusiva por el hígado, por lo que causas extrahepáticas pueden presentarse como daño en la función hepática.

Tercero: el trastorno mental bioquímico puede manifestarse sólo cuando la mayor arquitectura hepática es destruida por inflamación crónica y fibrosis en cirrosis avanzadas.¹⁵

La química hepática disponible por lo general incluye las mediciones de parámetros séricos (*Tabla 6*), los cuales son marcadores de lesión y no de función hepática, por lo que es importante diferenciar entre aquéllos que permiten establecer la sospecha o el diagnóstico de un trastorno hepático y aquéllos que, además, se relacionan con el grado de función, o de reserva funcional hepática en los sujetos con cirrosis y que además pueden ser influenciados por factores extrahepáticos. Otras pruebas son a menudo realizadas por un especialista e incluyen la serología de la hepatitis, niveles de hierro, cobre, α 1-antitripsina, y estudio de autoanticuerpos.¹⁰

Ante una anomalía en un asintomático, es imperativo establecer en primer lugar que está presente una anomalía, así como determinar si es de origen extrahepático. Un enfoque sistemático y rentable es esencial para la interpretación del perfil bioquímico anormal, lo cual incluye el planteamiento de los siguientes cuestionamientos: a) grado de alteración de los resultados fuera de

rango de referencia y en su caso repetirse las pruebas y confirmar el resultado; b) el tipo de patrón que presenta la alteración (hepatocelular, colestasis o extrahepático); c) tiempo de evolución (agudo o crónico) y d) presencia de signos clínicos o analíticos de disfunción hepática. Una vez que se da respuesta a estos planteamientos, la historia clínica detallada, el examen físico completo y el uso de marcadores de enfermedades específicas (serología de la hepatitis, marcadores autoinmunes, etcétera) permiten reducir el diagnóstico diferencial. Estos pasos ayudan a establecer una base para realizar más pruebas individualizadas. La investigación adicional a menudo involucra pruebas bioquímicas para marcadores específicos de la enfermedad, imágenes radiográficas e incluso la consideración de que el diagnóstico definitivo de todas las enfermedades hepáticas por lo general se basa en la histología: la biopsia de hígado como el estándar de oro. La evaluación de estas pruebas cuando están fuera de rango, suele ser más urgente en hospitalizados que en sujetos ambulatorios. El progreso en la ciencia de la medicina depende del desarrollo del conocimiento sobre las condiciones anatómicas y fisiológicas en la salud y los trastornos en la enfermedad. Cada avance, ya sea en el campo de la anatomía patológica o de la fisiología patológica, ha hecho posible una mejor comprensión cualitativa y cuantitativa del proceso anormal, lo que permite un diagnóstico más preciso, un pronóstico más exacto y una terapéutica más racional. Por último, con la llegada de los tratamientos para la enfermedad hepática, identificar y diagnosticar con precisión a los pacientes con trastornos hepáticos dará como resultado una mejor calidad de vida y mejor supervivencia.^{3,17,23,24,28,29}

REFERENCIAS

1. Méndez-Sánchez N, Uribe M. Hepatología. Conceptos básicos y clínicos. Editorial McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V; 2016.
2. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua-Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med (Méx.). 2016; 59 (6): 8-22.
3. González-Jiménez D, Santos-Rodríguez PM. Hipertransaminasemia en pediatría. Bol Pediatr. 2013; 53: 137-145.
4. Cequera A, García de León-Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. Rev Gastroenterol Méx. 2014; 79 (3): 187-199.
5. Fernández-Daza E, Fernández JE, Moreno-Mejía I, Moreno-Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14 (11-12): 533-546.
6. del Valle-Díaz S, Piñera-Martínez M, Medina-González N, Sánchez-Vega J. Colestasis: un enfoque actualizado. MEDISAN. 2017; 21 (7): 876-900.
7. McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. EXCLI J. 2016; 15: 817-828.

8. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010; 51 (2): 595-602.
9. Moreno-Borque A, González-Moreno L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna*. 2007; 2 (1): 38-46.
10. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACC Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112 (1): 18-35.
11. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr*. 2007; 74 (7): 663-671.
12. Malinowski M, Jara M, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E et al. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAX test. *Dig Dis Sci*. 2014; 59 (12): 2983-2991.
13. www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticas/48_Datos_laboratorio_Pruebas_hepaticas_alteradas.
14. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? *Ulster Med J*. 2012; 81 (1): 30-36.
15. Lui F. Laboratory tests in liver failure. *JAICM*. 2017; 19 (1): 1-3.
16. The National Academy of Clinical Biochemistry. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39(3): 359-376.
17. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. 2003; 79 (932): 307-312.
18. Gowda S, Desai PB, Hull WV, Math AA, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J*. 2009; 3: 17.
19. Tapper EB, Saini SD, Sengupta N. Extensive testing or focused testing of patients with elevated liver enzymes. *J Hepatol*. 2017; 66 (2): 313-319.
20. Ahmed Z, Ahmed U, Walayat S, Ren J, Martin DK, Moore H et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018; 11: 301-307.
21. Hammer GD, McPhee SJ. *Fisiopatología de la enfermedad. Una introducción a la medicina clínica*. 7^a edición. McGraw-Hill LANGE; 2015.
22. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004; 8 (1): 3-9.
23. Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clinics in Liver Disease*. 2009; 13 (2): 167-177.
24. Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincott's Prim Care Pract*. 1998; 2 (4): 379-389.
25. Rincón-Rodríguez D, Pérez-Carazob L, Klímová K. Interpretación diagnóstica y pronóstica de las pruebas de función hepática. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012; 11 (12): 733-739.
26. Jalan R, Hayes PC. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9 (3): 263-270.
27. Ilan Y. Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26 (10): 1293-1302.
28. O'Brien CB. The hospitalized patient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis*. 2009; 13 (2): 179-192.
29. Greene CH, Snell AM, Walters W. Diseases of the liver. I a survey of tests for hepatic function. *Arch Intern Med*. 1925; 36 (2): 248-272.

Interpretación clínica de la citometría hemática en el paciente grave. El enfoque del intensivista

Clinical evaluation of hematic cytometry in critical ill patient. The intensivist point of view

Monares-Zepeda Enrique,* Ríos-Ayala Martín Armando,† Garza-De la Maza Arturo‡

Palabras clave:

Citometría hemática, mortalidad, terapia intensiva.

Keywords:

Hematic cytometry, mortality, intensive therapy.

RESUMEN

La citometría hemática es uno de los estudios de laboratorio más solicitados en pacientes hospitalizados y el primer examen al que se enfrenta el clínico en la evaluación diagnóstica. En terapia intensiva son múltiples las indicaciones para solicitar una citometría hemática y de manera frecuente el paciente grave tiene numerosas anormalidades, resultado de la respuesta inmunoinflamatoria y compromiso orgánico múltiple, pero más allá de la evaluación de la anemia, trombocitopenia y/o leucocitosis en el enfermo crítico, el médico debe analizar de forma dirigida algunos marcadores que informan sobre el estado de la enfermedad al momento de la valoración, en particular de la cronicidad, severidad y pronóstico de estas condiciones graves, lo que ayuda a la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas. Por lo anterior, hacemos una revisión de los aspectos más importantes que deben ser resaltados en el análisis de la citometría hemática desde el punto de vista de un intensivista, sobre todo en el manejo de casos graves, haciendo énfasis en su utilidad clínica.

ABSTRACT

Hematic cytometry is one of the most requested laboratory studies in hospitalized patients and the first exam that the clinician faces in the diagnostic evaluation. In intensive therapy there are multiple indications for requesting a hematic cytometry and often the severe patient has numerous abnormalities resulting from the immuno-inflamatory response and multiple organic compromise, but beyond the evaluation of anemia, thrombocytopenia and/or leukocytosis in a critically ill patient, the clinical should analyze in a targeted way some markers that report on the status of the disease at the time of assessment, particularly the chronicity, severity and prognosis of these serious conditions, which helps in making diagnostic-therapeutic decisions. For this reason we review the most important aspects that should be highlighted in the analysis of blood cytometry from the point of view of an intensivist, especially in the management of serious patients, emphasizing their clinical utility.

* Especialista en Medicina Crítica y Jefe de la Terapia Intensiva.
† Médico Residente de Medicina Crítica.

Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México.

Correspondencia:
Enrique Monares Zepeda
Jefatura de Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México, México. Mayorazgo Núm. 130, Col. Xoco,

Recibido:
09/09/2019
Aceptado:
23/09/2019

INTRODUCCIÓN

La citometría hemática es uno de los estudios de laboratorio más solicitados en pacientes hospitalizados y el primer examen al que se enfrenta el clínico en la evaluación diagnóstica.¹ En terapia intensiva son múltiples las indicaciones para solicitar una citometría hemática y a menudo el paciente grave tiene numerosas anormalidades resultado de la respuesta inmunoinflamatoria y compromiso orgánico múltiple,^{2,3} pero más allá de la evaluación de la anemia, trombocitopenia y/o leucocitosis en el enfermo crítico, el médico debe analizar de forma dirigida algunos marcadores que informan sobre el estado de la enfermedad

al momento de la valoración, en especial de la cronicidad, severidad y pronóstico de estas condiciones graves, lo que ayuda a la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas.^{4,5} Por lo anterior, hacemos una revisión de los aspectos más importantes que deben ser resaltados en el análisis de la citometría hemática desde el punto de vista de un intensivista, sobre todo en el manejo de personas graves, haciendo énfasis en su utilidad clínica.

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE o RDW por sus siglas en inglés Red Cell Distribution Width) es una medida de la variabilidad

Alcaldía Benito Juárez, 03339, Ciudad de México.
Tel: 55-3177-3379
E-mail: enrique_monares@hotmail.com

Martín Armando Ríos Ayala
Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México, México, Mayorazgo Núm. 130, Col. Xoco, Alcaldía Benito Juárez, 03339, Ciudad de México.
Tel: +52-155-4569-6181
E-mail: mart_r11@hotmail.com

Arturo Garza de la Maza
Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México, México, Mayorazgo Núm. 130, Col. Xoco, Alcaldía Benito Juárez, 03339, Ciudad de México.
Tel: +52-1181-1076-7234
E-mail: dr.arturogarza.delamaza@gmail.com

del tamaño en los eritrocitos o anisocitosis, que en condiciones normales oscila entre 12 a 13%. En el hospitalizado, este hallazgo se ha vinculado como marcador pronóstico de mortalidad, sobre todo en aquéllos con enfermedad cardiovascular coexistente.² Aunque se desconoce con exactitud la relación causal entre el aumento de ADE y la frecuencia de eventos adversos a corto y largo plazo, las posibles causas son inflamación crónica, desnutrición y anemia.^{4,6} El potencial pronóstico de ADE es de particular interés porque se incluye de manera rutinaria en la citometría hemática del hospitalizado y por lo tanto, está disponible sin costo adicional. Distintos estudios han demostrado la utilidad del ADE como marcador pronóstico independiente, el primero sobre enfermedad crítica fue realizado por Wang F y colaboradores en una cohorte de 602 casos en China y descubrieron una fuerte asociación entre el incremento del ADE ($> 14.8\%$) al ingreso y la mortalidad en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).⁷ Recientemente Cavusoglu E y su equipo llevaron a cabo un gran estudio en el que hicieron un análisis retrospectivo de diez años en dos centros de Estados Unidos, validaron estos hallazgos y descubrieron que el ADE ($> 14.4\%$) es un predictor sólido de mortalidad por todas las causas a 24 meses y septicemia en pacientes críticos.⁸ Además Braun E y su grupo observaron en su investigación que el ADE ($> 14.5\%$) es un fuerte predictor de mortalidad y tiene resultados adversos en sujetos con neumonía comunitaria.⁹ Por último, en un estudio observacional de cohortes hecho por el grupo de Hunziker S y colaboradores y en el cual se incluyeron 17,922 pacientes de UCI, se encontró que el ADE al ingreso es un marcador pronóstico independiente a corto y largo plazo y mejora de manera significativa la estratificación de riesgo por SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), pues se descubrió que el ADE se asocia significativamente con la mortalidad hospitalaria (OR por 1% de aumento en ADE ($IC_{95\%}$)) (1.14 (1.08 a 1.19), $p < 0.0001$), mortalidad en la UCI (1.10 (1.06 a 1.15), $p < 0.0001$) y mortalidad a un año (1.20 ($IC_{95\%}$ 1.14 a 1.26); $p < 0.001$). Agregar el ADE al SAPS mejora de manera considerable el área bajo la curva de 0.746 a 0.774 ($p < 0.001$) para mortalidad hospitalaria y 0.793 a 0.805 ($p <$

0.001) para mortalidad en UCI. Se confirmaron además, mejoras relevantes en la clasificación de SAPS en los análisis de subgrupos.¹⁰ Así pues, concluimos de este análisis que el ADE $> 14.5\%$ determinado al momento del ingreso o un incremento de 1% del ADE respecto a su valor de referencia es un fuerte predictor de mortalidad a corto y largo plazo, por lo que debe incluirse en la evaluación inicial y debe ser sumado a las escalas pronósticas determinadas al ingreso y a las 48 horas, pues mejora de manera notable la predicción de mortalidad.

RELACIÓN NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS (FACTOR DE ESTRÉS NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS)

La respuesta inmune a varios insultos con frecuencia tiene características distintivas consistentes con un aumento en el recuento de neutrófilos (neutrofilia) y disminución en el recuento de linfocitos (linfopenia).¹¹ En distintos escenarios clínicos como sepsis, trauma o estrés quirúrgico y sobre todo cuando la respuesta inflamatoria persiste, se producen cambios drásticos en la relación entre neutrófilos y linfocitos,¹² por lo que esta relación entre neutrófilos-linfocitos (RNL o NLR por sus siglas en inglés *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) se utiliza como un biomarcador fácilmente accesible que correlaciona de manera directa la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.¹² Este hallazgo fue explorado en pacientes críticos en el estudio realizado por Liu X y su grupo, donde se analizaron un total de 333 personas con sepsis, en éste encontraron que los niveles medios de la RNL tomados al ingreso fueron significativamente más altos en los pacientes que murieron que en los sobrevivientes.³ En este estudio la RNL tiene un poder modesto para predecir un resultado desfavorable según lo sugerido por el área bajo la curva de 0.695 ± 0.036 , que es menor que el puntaje APACHE II basal (0.828 ± 0.026) pero mayor que el de neutrófilos (0.633 ± 0.036) y linfocitos (0.650 ± 0.035). Se propuso entonces un valor de la RNL ≥ 23.8 como el valor de corte óptimo, ya que proporciona una sensibilidad de 81.3% y una especificidad de 53.6% para predecir mortalidad en sepsis a los 28 días y se correlaciona de manera adecuada con la gravedad de la en-

fermedad, de acuerdo con la puntuación de APACHE II.³ Con base en el análisis anterior, podemos considerar que los niveles elevados de RNL reportados en este estudio se asociaron de forma independiente con un pronóstico clínico desfavorable en pacientes con sepsis y choque séptico. Cabe mencionar que existen otras publicaciones que han expuesto otros puntos de corte de la RNL que van desde valores tan bajos como 7 hasta más altos como 23.8; sin embargo, este valor se modifica en relación con la población estudiada y al padecimiento analizado. Además, vale la pena mencionar estudios como el realizado por Riché y su equipo¹³ donde se observó que la RNL se revierte al determinar la muerte temprana (2-5 días) versus tardía (28 días) por choque séptico. Asimismo, otros estudios han explorado la utilidad de la RNL en la discriminación de la etiología de la sepsis y concluido que una RNL de 9 tiene una probabilidad pronosticada de tener infección bacteriana de 0.60 y viral de 0.01, pero con un RNL de 33 estas probabilidades serían de 0.85 y < 0.01.^{14,15} En un análisis de 1,468 sujetos con sospecha de bacteriemia y septicemia, se utilizó procalcitonina (PCT) como referencia, Gürol y colaboradores¹⁶ descubrieron que la RNL tiene una sensibilidad más alta que la proteína C reactiva (PCR) y que los glóbulos blancos; incluso fueron propuestos los siguientes intervalos para identificar infección local (5-10), infección sistémica (10-13), septicemia (13-15) y para shock séptico, al menos 15, respectivamente. Por lo tanto, estos autores concluyeron que la RNL es un marcador de infección más conveniente que la PCR, con una alta especificidad (83.9%) pero una sensibilidad moderada para diagnosticar septicemia en casos críticos. Sin embargo, aunque Lowsby y su grupo⁵ descubrieron que el RNL supera a los marcadores convencionales de infección, incluido el recuento de glóbulos blancos, el recuento de PMN y la PCR por sí solo no era suficiente para guiar el manejo clínico de pacientes con sospecha de infección del torrente sanguíneo. Además, las proporciones pueden variar según el curso de la enfermedad, como lo exponen Riché y colegas,¹³ al comprobar que el RNL se revierte en la muerte temprana versus tardía por choque séptico; por otro lado, Tannverdi y su grupo¹⁷ concluyeron que la PCT es mejor para predecir la infección bacteriana que el nivel de PCR o la RNL.

En conclusión, una RNL mayor a 23.8 determinada al momento del ingreso es un fuerte predictor de mortalidad en sepsis, mientras que una RNL entre 5-10 apoya infección local, una de 10-13 apoya infección sistémica, de 13-15, septicemia y al menos de 15, para choque séptico. Además, el delta de cambio de la RNL apoya de manera contundente la predicción de resultados adversos y mortalidad.

RELACIÓN MONOCITOS-LINFOCITOS

Los monocitos son un componente esencial de la respuesta inmune innata que actúa como un enlace con el sistema inmunológico adaptativo a través de la presentación de antígenos a los linfocitos. La literatura sobre la relación monocitos-linfocitos (RML o MLR por sus siglas en inglés *Monocyte-to-Lymphocyte Ratio*) en sepsis es escasa. La RML fue utilizada por Naess A y colaboradores¹⁴ en la discriminación de hospitalizados por fiebre de origen no conocido (de menos de siete días de inicio) debido a infección y aquéllos sin infección, en este análisis llegaron a la conclusión de que la RML puede ser útil en el diagnóstico de infección bacteriana, con un área bajo la curva de 0.688. También, en este estudio^{14,15} observaron que en un paciente con una RML de 2 la probabilidad pronosticada de tener una infección bacteriana es de 0.83 y viral < 0.01, lo cual tiene relevancia en la decisión de iniciar antibioticoterapia cuando el foco infeccioso no es claro. Además, los autores informaron que la RML más alta se ubicó en personas con infección bacteriana confirmada y la RML más baja, en aquéllos con infección clínicamente diagnosticada que no tenían aislamiento microbiológico.¹⁴ Por lo tanto, estos autores determinaron que la RML es un marcador de infección más conveniente que la PCR, con una alta especificidad (83.9%) pero una sensibilidad moderada para diagnosticar septicemia en pacientes graves. No se ha encontrado utilidad en la RML como predictor de mortalidad en sepsis o en enfermos en estado crítico.^{14,15}

RELACIÓN PLAQUETAS-LINFOCITOS

El valor pronóstico de la relación plaquetas-linfocitos (RPL o PLT por sus siglas en inglés *Platelet-to-Lymphocyte Ratio*) en pacientes críticos con lesión renal aguda fue evaluado por Zheng y colaboradores,¹⁸ quienes al analizar 10,859 casos de UCI con lesión renal aguda, descubrieron una relación en forma de U entre el valorar de la RPL y la mortalidad a 30 días y 90 días, con el riesgo más bajo en valores que van de 90 a 311, por lo que tanto los RPL en los extremos, es decir, los bajos < 90 como los altos > 311 se asociaron con una mayor mortalidad (HR (IC_{95%}) 1.25 (1.12-1.39) y 1.19 (1.08-1.31) respectivamente). Los autores de este estudio concluyeron que el RPL parece ser un marcador pronóstico novedoso e independiente. A pesar de estos hallazgos, existen algunas publicaciones como el estudio hecho por Diordjevic D y colegas, donde los hallazgos previos están en contraste parcial con los valores de la RPL, excepto para el subgrupo de trauma, es decir, en pacientes con trauma, los no sobrevivientes

tenían valores de RPL significativamente más altos. Llama la atención que en este subgrupo todos los demás parámetros de laboratorio no mostraron diferencias significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes. Un valor de la RPL más alto que el valor de corte fue un muy buen predictor del resultado desfavorable (AUC 0.719; $p = 0.030$). Contrario a estos resultados de la RPL en el subgrupo de trauma de enfermos críticos, Emektar y colaboradores informaron que en una población de adultos mayores con fracturas de cadera, los valores de la RPL fueron más altos en los sobrevivientes, pero con un poder discriminativo bastante bajo (AUC 0.56).¹⁹ En el estudio de Diordjevic D los valores de la RPL fueron más altos en pacientes con hemocultivo negativo que en toda la cohorte de casos críticos y fue estadísticamente bastante significativo. La RPL también tuvo un poder discriminativo moderado en la predicción de hemocultivos negativos en el subgrupo de peritonitis (AUC 0.613; $p = 0.020$).²⁰

RELACIÓN VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO-CONTEO PLAQUETARIO, VOLUMEN PLAQUETARIO Y CONTEO PLAQUETARIO

La sepsis está asociada con disfunción del sistema hemostático y las plaquetas tienen un papel importante tanto en la hemostasia como en la respuesta inmunoinflamatoria a varios insultos. El conteo de plaquetas (CP) está asociado de manera inversa con el volumen plaquetario medio (VPM o MPV por sus siglas en inglés *Mean Platelet Volume*). Los gránulos secretores en las plaquetas están relacionados con la reactividad celular en la regulación hemostática. Las plaquetas con mayor VPM pueden tener más gránulos y mayor área superficial, y esto está asociado con su activación. Además, las plaquetas expresan receptores tipo Toll (TLR) para que reconozcan varios patrones moleculares en los microorganismos. Esto conduce a la activación plaquetaria. La relación volumen plaquetario medio-conteo plaquetario (VPM-CP) ha sido investigada como un predictor prometedor de mortalidad en personas con sepsis. Uno de estos estudios fue realizado por Oh G y su equipo e incluyó a 120 pacientes con sepsis y el resultado clínico fue la mortalidad a los 28 días.²¹ Los autores informaron que una relación VPM-PC > 3.71 , al ingreso es un factor de riesgo significativo para la mortalidad a los 28 días (AUC de 0.81; $p = 0.001$). En su estudio, el VPM o CP por sí solos no predijeron mortalidad; sin embargo, la relación VPM-CP sí lo hizo y fue un predictor independiente de mortalidad a los 28 días. En comparación con el estudio realizado por Diordjevic D y colegas,²⁰ los datos mostraron que los no sobrevivientes tenían un CP significativamente más bajo y

VPM y VPM-CP estadísticamente más altos. La precisión clínica de VPM-CP fue similar, esta relación fue un buen predictor de mortalidad (valor de corte similar de 3.80, AUC 0.68; $p \leq 0.001$), pero a diferencia del estudio de Oh G,²¹ los datos mostraron que tanto CP como VPM fueron buenos predictores de resultados (AUC 0.68 y 0.63, respectivamente; $p < 0.010$ en ambos) en el subgrupo de peritonitis. Lo mismo fue cierto para el grupo de pancreatitis con una precisión clínica aún mejor (CP: AUC 0.69, $p = 0.006$; VPM: AUC 0.79, $p \leq 0.001$; VPM-CP: AUC 0.71, $p = 0.003$). Esto fue confirmado por las razones de probabilidades univariadas para predecir mortalidad en toda la cohorte de enfermos críticos. Las tres variables tuvieron una alta significación estadística. El CP fue un predictor independiente de mortalidad en el análisis de regresión logística multivariante en toda la cohorte, así como el VPM en el subgrupo de pancreatitis. Entonces, en este estudio, la relación VPM-CP no fue superior al VPM o CP solos. Así, en el estudio reportado por Gao y colaboradores,²² donde se reclutaron un total de 124 sujetos con shock séptico, se demostró que entre los índices de plaquetas, el VPM tenía el AUC más alto de 0.81 con un valor de corte similar. Varios estudios investigaron el valor pronóstico del VPM con respecto al resultado en aquéllos con sepsis grave con resultados contradictorios, pero también son destacables los resultados de una investigación realizada por Kim y su grupo,²³ quienes informaron que el cambio en el VPM entre el ingreso hospitalario y las 72 horas fue un predictor independiente de mortalidad a los 28 días en 345 pacientes críticos. También encontraron en este análisis que el MPV basal es un buen predictor de mortalidad con un AUC de 0.65. La conclusión de esta investigación fue que un aumento en el VPM durante las primeras 72 horas de hospitalización es un factor de riesgo independiente para resultados clínicos adversos y mortalidad en aquéllos con sepsis severa y/o shock séptico.²³ Por el contrario Zampieri y su grupo²⁴ informaron que un aumento en el VPM después del ingreso a una UCI se asocia de manera independiente con una mayor mortalidad hospitalaria en 84 enfermos críticos,²¹ pero en su estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes con respecto al inicio de VPM al ingreso. Frente a nuestros resultados, Sadaka y sus coautores informaron que no había relación entre el VPM en el día uno de shock séptico y la mortalidad con AUC de 0.5 en un análisis retrospectivo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes con respecto al MPV en el día uno.²⁵ El efecto de la sepsis severa en el recuento de plaquetas y sus índices fue el foco de la investigación informada por

Guclu y sus coautores. Se inscribieron en su análisis 145 personas con sepsis y 143, como grupo de control. El CP y VPM se compararon entre sobrevivientes de sepsis y no sobrevivientes. El CP era sólo diferente de manera marginal; el VPM no fue estadísticamente diferente. Pero, con respecto al poder de discriminación entre sépticos y controles, el MPV tuvo una muy buena precisión clínica en la predicción de sepsis con AUC de 0.75. Se confirmó mediante un modelo de regresión logística multivariante que el VPM era un predictor independiente de sepsis, por lo que puede usarse como herramienta de diagnóstico.²⁶ Se reportaron valores diferentes a nivel estadístico sobre el VPM y la relación VPM/CP entre los sépticos y los controles en otro estudio, pero en el cual los autores no realizaron un análisis de regresión logística univariado y multivariado, por lo que no se dio peso a estos hallazgos.²⁷

Por último, vale la pena destacar nuestros resultados en el estudio hecho por Sánchez-Calzada, donde se observó que en una población de 101 sépticos el VPM tiene un valor como marcador de infección bacteriana, sobre todo en centros donde carecen de estudios como PCR y procalcitonina, en este estudio se determinó que un VPM > 7.4 fL a las 72 horas con área bajo la curva de 0.911 tiene valor diagnóstico en la discriminación de infecciones bacterianas, sobre todo con delta de cambio en las primeras 72 horas.²⁸

CONCLUSIONES

La respuesta inmunoinflamatoria en enfermos críticos es muy compleja con diferencias fundamentales en la respuesta inmune del huésped a los distintos patógenos y diferentes perfiles de citoquinas que se relacionan con la etiología. Por lo tanto, son múltiples los cambios que ocurren en el sujeto con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica infecciosa y no infecciosa. En el análisis detallado de la citometría hemática, sobre todo en casos graves, podemos encontrar biomarcadores útiles y accesibles para guiar la práctica clínica. Estos biomarcadores descritos e investigados al ingreso y las primeras 24 horas tienen un valor predictivo de eventos adversos y mortalidad, por lo que se recomiendan considerarlos durante la evaluación inicial y sobre todo en aquellos pacientes en los que no es posible la estratificación completa por disponibilidad de recursos. A las 48 y 72 horas, casi todos los biomarcadores investigados perdieron su capacidad pronóstico, excepto el VPM; sin embargo, es importante destacar que cuando existen mediciones repetitivas, la diferencia es siempre un parámetro útil y puede tener un valor pronóstico similar o mayor que una sola medición. Faltan más estudios que nos permitan validar estos

biomarcadores en la evaluación del paciente grave sin embargo los resultados hasta el momento apoyan el uso de estos biomarcadores en la evaluación integral.

Financiamiento: Sin fuente de financiamiento.

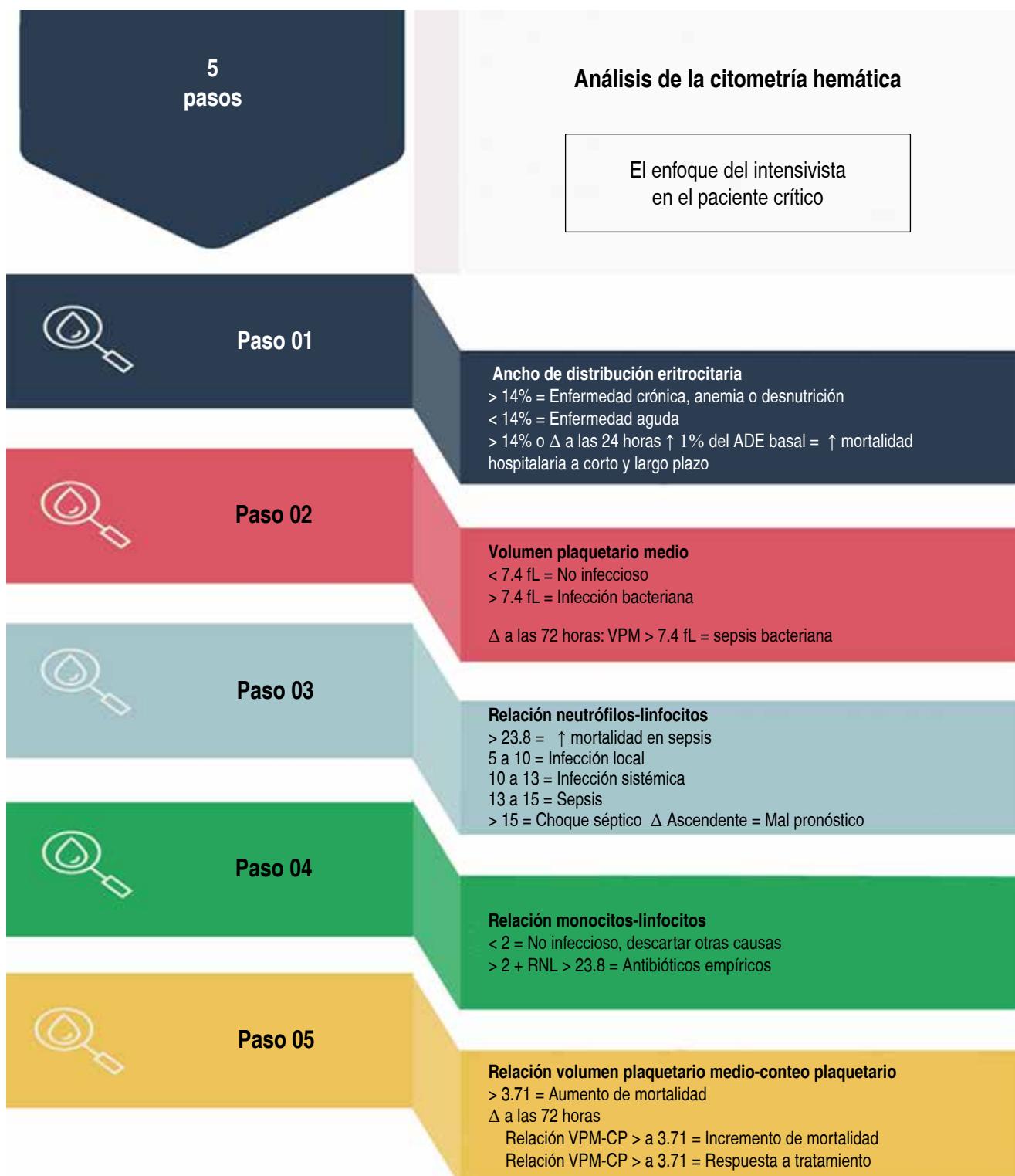
Conflictos de intereses: No existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 4 edición. Ciudad de México. McGraw-Hill 2015.
2. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. *Am J Med.* 2012; 125: 283-291.
3. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 8191254.
4. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Cardiac Fail.* 2010; 16: 230-238.
5. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J.* 2015; 32 (7): 531-534.
6. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Gonzalez-Quintela A, Cabrera M, Sainz JC, Fernandez-Labandera C et al. Higher red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome: results of the Ibermutuamur Cardiovascular Risk assessment study. *Diabetes Care.* 2010; 33: e40.
7. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Ann Med.* 2010; 43: 40-46.
8. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2010; 141: 141-146.
9. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Crit Care (London).* 2011; 15: R194.
10. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care.* 2012; 16 (3): R89.
11. Liu H, Liu G, Tian Z. Changes in blood lymphocytes in sepsis patients. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Ti Xue.* 2014; 26 (3): 148-152.
12. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102 (1): 5-14.
13. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* 2015; 16 (19): 439.
14. Naess A, Mo R, Nilssen SS, Eide GE, Sjursen H. Infections in patients hospitalized for fever as related to duration and other predictors at admittance. *Infection.* 2014; 42: 485-492.
15. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection.* 2017; 45 (3): 299-307.

16. Gürol G, Ciftci IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Körögü M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2015; 25: 521-525.
17. Tannverdi H, Örnek T, Erboy F, Altinsoy B, Uygur F, Atalay F et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; 127: 756-763.
18. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2017; 21(1): 238. doi: 10.1186/s13054-017-1821-z.
19. Bekdas M, Ozturk H. Platelet-to-lymphocyte ratio in diagnosis of acute complicated appendicitis in childhood. *J Clin Anal Med*. 2017; 8 (4): 299-301.
20. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 3758068.
21. Oh GH, Chung SP, Park YS et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*. 2017; 47 (3): 323-330.
22. Gao Y, Li Y, Yu X et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One*. 2014; 9: e103761. doi: 10.1371/journal.pone.0103761.
23. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119437.
24. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 20.
25. Sadaka F, Donnelly PL, Griffin MT, O'Brien J, Lakshmanan R. Mean platelet volume is not a useful predictor of mortality in septic shock. *J Blood Disorders Transf*. 2014; 5: 2.
26. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 2013; 13 (2): 333-338.
27. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi Med J*. 2015; 36 (10): 1186-1190.
28. Sánchez CA, Navarro AJ, Monares ZE et al. Utilidad del volumen plaquetario medio para descartar sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2016; 30 (2): 87-94.

Anexo 1



Síndrome de ovario poliquístico

Polycystic ovary syndrome

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo.

Keywords:

Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism.

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es en la actualidad la alteración endocrinológica más frecuente en mujeres en edad reproductiva, la cual conlleva implicaciones en la salud de quienes la padecen como en el ámbito endocrinológico, metabólicas, de fertilidad, así como el riesgo de desarrollar neoplasias. Esta patología se caracteriza por la presencia de trastornos menstruales, signos clínicos de hiperandrogenismo, así como la presencia de ovarios poliquísticos por ultrasonido. Existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico, siendo el laboratorio fundamental para el reconocimiento de esta entidad.

ABSTRACT

Polycystic ovarian syndrome is currently the most frequent endocrine alteration in reproductive women, which entails health implications for those who suffer from the endocrinological, metabolic, fertility and risk of seeing neoplasms. This pathology is characterized by the presence of menstrual disorders, clinical signs of hyperandrogenism as well as the presence of polycystic ovaries by ultrasound. There are different criteria to establish the diagnosis, being the laboratory fundamental for the recognition of this entity.

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo o producción excesiva de andrógenos, es un trastorno que afecta principalmente a la mujer. Esta condición puede estar asociada con diferentes enfermedades (*Tabla 1*), siendo la más frecuente el SOP, el cual es responsable hasta en 82% de los casos. El SOP, inicialmente fue conocido como el trastorno de Stein-Leventhal y se le reconocía como una alteración endocrina de premenopáusicas. En la actualidad, la definición de síndrome de ovario poliquístico (SOP) sigue siendo muy controversial, pero ésta se ha ampliado, pasando de ser un trastorno que se presenta en la menarquía y termina en la menopausia, a uno que puede estar presente desde el nacimiento a la senescencia. Es una enfermedad compleja, heterogénea, multifactorial y algunos investigadores la aceptan de manera amplia como un síndrome metabólico, es decir, una constelación de características, signos y síntomas clínicamente reconocibles, cuyas formas cardinales son las manifestaciones clínicas y bioquímicas de amplio espectro de hiperandrogenismo que lo caracteriza, tales

como: resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión que culminan en graves consecuencias a largo plazo, tales como el mayor riesgo de desarrollo de DMII, hiperplasia endometrial y enfermedad arterial coronaria. Dentro de las manifestaciones físicas características, las pacientes presentan obesidad, trastornos menstruales, acné, hirsutismo, alopecia, además de un aspecto micropoliquístico ecográficamente del ovario, así como la disminución ovulatoria o anovulación, las cuales no son incluidas en la definición debido a que no está claro si son intrínsecas de la enfermedad o no, por lo que su denominación también ha cambiado al de hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica. En la actualidad, es uno de los desórdenes endocrino-metabólicos femeninos más frecuentes en la edad reproductiva y que afecta, según diversos estudios y de acuerdo con los criterios diagnósticos utilizados entre 4.6 y 10% de las mujeres en esta etapa (18-45 años), en 35 a 40% de mujeres infériles, en 75% de las mujeres hirsutas y en 10% de las mujeres premenopáusicas.¹⁻¹⁸

* Coordinador Clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A. de C.V.

Correspondencia:
**José Roberto
Barba Evia**
Calle 37 A Núm. 318,
entre 24 y 26,
Fracc. Montealbán,
97114, Mérida,
Yucatán, México.
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

Recibido:
09/08/2019
Aceptado:
23/09/2019

Abreviaturas

SOP = Síndrome de ovario poliquístico.
 DMI = Diabetes mellitus tipo I.
 DMII = Diabetes mellitus tipo II.
 LH = Hormona luteinizante.
 FSH = Hormona foliculo estimulante.
 TOG2h = Tolerancia oral a la glucosa de 2 horas.
 TT = Testosterona total.
 TL = Testosterona libre.
 DHEA = Dehidroepiandrosterona.
 DHEAS = Sulfato de dehidroepiandrosterona.
 IGF-I = Factor insulinoide tipo I.
 TNF- α = Factor de necrosis tumoral alfa.
 17 α HPO = 17 α -hidroxiprogesterona.
 PCR = Proteína C reactiva.
 IL-6 = Interleucina 6.
 IL-18 = interleucina 18.
 HAM = Hormona antimulleriana.

HISTORIA

Las características reproductivas del SOP fueron descritas por Hipócrates en el siglo V a.C. La observación de signos de exceso de andrógenos asociado con anomalías metabólicas, tales como incremento de la grasa visceral, se remonta al siglo XVIII.¹⁹ Morgagni reportó datos anatómicos detallados en 1765, cuando describió a una mujer de 74 años con obesidad severa y aspecto androide.¹⁹

Achard y Thiers publicaron por primera vez en 1921 la relación entre hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina en una mujer postmenopáusica, con la descripción de «la diabetes de la mujer barbuda».^{2,20}

En 1935, Irving Stein y Michael Leventhal describieron por primera vez este síndrome cuando publicaron un artículo titulado «Amenorrea asociada ovario poliquístico bilateral», en el cual describieron siete casos de mujeres con una triada clínica de trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. En este artículo

se mostró que los ovarios de estas pacientes presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y la presencia de múltiples microquistes situados periféricamente en la zona subcortical ovárica. Por otra parte, la glándula mamaria era de distribución central, con escaso desarrollo del cuadrante superior externo y presentaban predisposición a la obesidad de distribución androide, las cuales fueron relacionadas con expresiones de anovulación y de insulino-resistencia, respectivamente.^{2,4,7,21}

Kierland y colaboradores describieron en 1947 la acantosis nigricans que aparecía en mujeres con hiperandrogenismo y diabetes mellitus.²⁰

A finales de la década de 1960 y principios de 1970 se describía desajustes en el eje hipotálamo-hipofisario, lo que proporcionó un nuevo enfoque de diagnóstico basado en criterios endocrinos, tales como niveles elevados de LH sérica o la proporción entre los niveles séricos de LH y FSH.²²

Tabla 1: Causas de hiperandrogenismo femenino.⁴⁶

Gestacional	Prepuberal	Edad fértil	Postmenopáusico
Luteoma	Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 α -hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 3 β -hidroxiesteroidedeshidrogenasa	Hiperandrogenismo funcional • Síndrome de ovario poliquístico • Hiperandrogenismo idiopático • Hirsutismo idiopático	Desbalance fisiológico entre estrógenos/andrógenos
Quiste tecaluteínico	Pubarquia o adrenarquia prematura	Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por deficiencia de 21 α -hidroxilasa (resto muy infrecuentes)	Persistencia de hiperandrogenismo funcional previo
Yatrogenia: andrógenos, progestágenos, dietilestilbestrol	Tumores productores de andrógenos (sobre todo suprarrenales)	Tumores secretores de andrógenos (excepcionales)	Tumores productores de andrógenos (sobre todo ováricos)
Deficiencia placentaria de aromatasa		Yatrogenia	Yatrogenia
Tumores productores de andrógenos (ováricos o suprarrenales)			

Tomado de: Escobar-Morreale HF, Alpañés-Buesa M, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M. Hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico. Medicine. 2012; 11 (15): 895-903.

Tabla 2: Criterios diagnósticos del SOP.^{2,11,23}

Instituto Nacional de Salud (1990)	Rotterdam (2003)	Sociedad de Exceso de Andrógenos en Síndrome de Ovario Poliquístico (2009)
Anovulación crónica	Oligo-anovulación o ambos Clínica o signos bioquímicos de hiperandrogenismo Ovarios poliquísticos (positivo con 2 criterios)*	Oligo-anovulación u ovarios poliquísticos o ambos
Exceso (clínico o bioquímico) de andrógenos	Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo clínico o bioquímico. Excepto trastornos relacionados
Exclusión de otros trastornos	Ovarios poliquísticos (positivo con dos criterios) Criterios de exclusión para confirmar el diagnóstico: Para elevación androgénica: <ul style="list-style-type: none">• Hipertrofia suprarrenal congénita de inicio tardío• Tumores secretores de andrógenos• Síndrome de Cushing Para oligo/anovulación: <ul style="list-style-type: none">• Desórdenes tiroideos• Prolactina elevada	Síndrome sin evidencia de hiperandrogenismo

*Criterios morfológicos de ultrasonido: 12 o más folículos en cada ovario, cada uno de 2 a 9 mm de diámetro, y/o aumento del volumen ovárico (> 10 mL). Criterios histopatológicos: observación de un aumento en el número de folículos, hipertrofia y luteinización de la capa de células de la teca interna, y una túnica ovárica engrosada.

Posteriormente en 1976, Kahn y su equipo describieron la asociación de virilización en mujeres adolescentes y síndromes de resistencia a la insulina grave, lo que dio lugar a nuevas investigaciones sobre la secreción de insulina en mujeres hiperandrogénicas.²⁰

Jean Vague de la Universidad de Marsella presentó el término «obesidad androide» para definir la acumulación de grasa en el abdomen, que es el patrón de distribución típico de la grasa del cuerpo masculino, y comenzó a explorar el concepto de que este tipo de adiposidad corporal se asociaba con un aumento de diabetes y riesgo de enfermedad cardiovascular. Kissebah y asociados documentaron que las mujeres con obesidad corporal superior eran resistentes a la insulina, además, también tenían mayores tasas de producción de andrógenos.¹⁹

La llegada de la ecografía pélvica entre las décadas de 1970 y 1980 (primera sonografía abdominal y posteriormente, ecografía vaginal), permitió el reconocimiento de una característica en estas mujeres: presencia de ovario poliquístico, lo que complicó el diagnóstico, debido a que se pudo establecer que las mujeres sanas podían presentar imágenes ultrasonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin el síndrome clínico y, por otro lado, pacientes con endocrinopatías tan variadas bien definidas como la amenorrea hipotalámica e hiperplasia anormal

congénita, o bien con el síndrome clínico florido no tenían las imágenes típicas, por lo que el clásico síndrome de Stein Leventhal sería una excepción.^{20,22}

Burghen y su grupo publicaron en 1980 que las mujeres con hiperandrogenismo presentaban concentraciones elevadas de insulina, tanto basales como tras estímulo con glucosa, comparadas con un grupo control de mujeres pareadas por el peso, lo cual sugiere la existencia de resistencia a la insulina en estas pacientes.^{2,20,22}

Desde su descripción en 1935, y gracias al avance en los estudios de imagen, así como del mayor conocimiento de la fisiopatología y los aspectos epidemiológicos de la enfermedad, fue necesario crear criterios diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad para detectar a las pacientes afectadas, esto trajo como consecuencia que, durante la historia moderna, se realicen tres esfuerzos separados (*Tabla 2*), para pretender establecer los criterios diagnósticos del SOP:

- a) El primero ocurrió en 1990, durante la reunión del *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos, donde se establecieron los criterios diagnósticos del SOP, definiéndolos de la siguiente manera: «presencia de hiperandrogenismo asociado a anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o

- hipofisiaria que curse con irregularidades menstruales o exceso de andrógenos». En esta definición no se incorporó el aspecto morfológico de los ovarios.
- b) Posteriormente, en el año 2003, estos criterios fueron modificados en Rotterdam en una conferencia de consenso entre la *Human European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) y la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), debiendo presentar dos de tres criterios para establecer el diagnóstico, dentro de los que se incluyen: 1) oligo y/o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico (excluyendo otras causas de hiperandrogenismo) y 3) se incorpora la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía.
- c) Por último, en el año 2007, un panel de expertos de la *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS) establecen que el SOP se debe considerar un trastorno de exceso de andrógenos y que los criterios de diagnóstico del NIH deben ser utilizados. También recomiendan el cribado en toda mujer con SOP utilizando la prueba de TOG2h, esto debido a que tanto la resistencia a la insulina como la obesidad central se asocian con el incremento en el riesgo de prediabetes y DMII.^{2,11,23}

Sin embargo, no se ha alcanzado un consenso que abarque a la totalidad de aquéllas con SOP, debido a la gran heterogeneidad que lo caracteriza y a que algunas pacientes tienen alteraciones subclínicas que pueden no manifestarse claramente como criterios diagnósticos.^{2,3,5,7,8,24-26}

Para el año 2010, se recomienda la utilización de la TOG2h sólo como apoyo en mujeres con SOP y sobre todo, con al menos un factor de riesgo adicional, como es historia personal de diabetes gestacional, historia familiar de DMII o edad avanzada (> 40 años).⁵

Nuevamente en Rotterdam, en 2012, un panel de expertos, organizado por el NIH, incluye a la oligomenorrea o amenorrea dos años después de la menarquía, amenorrea primaria después de los 16 años, hiperandrogenismo clínico o bioquímico TT/TL o DHEAS y se define como criterio ecográfico un volumen ovárico mayor de 10 mL.⁸

DEFINICIONES

- 1. Disfunción ovulatoria:** se consideran cuando se presentan ciclos de más de 35 días y anovulación determinada mediante la medición de progesterona entre los días 20 y 24. Esta definición no aplica en adolescentes, ya que por una parte dentro de los primeros cinco años postmenarquia existe una va-

riabilidad mayor en la ciclicidad menstrual (durante este periodo los ciclos menstruales pueden durar entre 21 y 45 días), y por otra durante el primer año tras la menarquía hasta 85% de los ciclos menstruales son anovulatorios (asociados a niveles altos de LH en plasma). Posteriormente se van haciendo cada vez más regulares, lo que refleja una mayor tasa de ciclos ovulatorios.^{21,27}

- 2. Oligomenorrea/amenorrea:** ciclos menstruales que ocurren con una separación mayor de 35 días/ausencia de menstruación en seis meses.²⁵
- 3. Hiperandrogenismo:** se refiere a las manifestaciones clínicas debidas al aumento de uno o varios andrógenos circulantes, como TT o TL, androstenediona (A), DHEA o DHEAS, como consecuencia de mayores niveles circulantes de los mismos (hiperandrogenemia) o a una mayor sensibilidad de los receptores androgénicos con niveles normales de estas hormonas en sangre. La hiperandrogenemia, como ya se mencionó, es muy común en estas mujeres y la TL es el andrógeno que de manera frecuente está aumentado, aproximadamente en 50 a 60% de los casos.^{21,28}
- 4. Morfología de ovario poliquístico:** se define como la presencia en la ecografía de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro (folículos antrales) y/o un volumen ovárico mayor a 10 mL en uno o ambos ovarios en ausencia de folículo dominante superior a 10 mm.^{21,25,27}
- 5. Resistencia a la insulina:** es la incapacidad de la célula a responder de manera adecuada a la señalización de la insulina, la cual se hace evidente por el estado de hiperglucemia resultante de la disminución de la absorción de glucosa en el músculo estriado, además de la producción de ésta por el hígado.¹⁰

ETIOLOGÍA

Para entender la etiología del SOP es importante destacar que éste es un síndrome y no una enfermedad, lo que implica que, en su espectro, se incluyen trastornos de etiología diversa que coinciden en un fenotipo común característico, en el cual coinciden pacientes con diferentes mecanismos etiopatogénicos asociados a diversos factores desencadenantes. Dependiendo de la gravedad del defecto esteroidogénico, los factores desencadenantes tendrán mayor o menor influencia en la aparición del síndrome. Las causas del SOP siguen siendo desconocidas en su mayoría; sin embargo, los avances en los últimos años permiten la participación de diversos factores que pueden colaborar en la aparición del fenotipo del SOP en estas mujeres.^{16,20,29}

Factores genéticos: una alta prevalencia de SOP o sus características entre los familiares de primer grado sugieren que las influencias genéticas son el escenario más probable, como ocurre en otras enfermedades metabólicas complejas de etiología multifactorial, lo que podría significar que existe una predisposición poligénica sujeta a una variabilidad étnica y geográfica, así como de una influencia ambiental marcada derivada de factores como la dieta, el sedentarismo y el estilo de vida. Además, se ha observado una mayor concordancia en gemelos monocigóticos versus gemelos dicigóticos. No obstante, el modo de herencia sigue siendo difícil de reconocer. Este síndrome es causa de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en mujeres adolescentes, de manera particular en aquéllas con obesidad, lo que se asocia con un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico, tanto en adolescentes obesas como hispanas. Hasta el momento los estudios genéticos no han podido identificar genes implicados, ya que muchos genes candidatos han sido propuestos, investigados y, por lo general, luego se descartan cuando se completan estudios más grandes. Un estudio de amplia asociación del genoma, realizado entre los chinos Han ha identificado loci en los cromosomas 2p16.3, 2p21 y 9q33. Algunos de estos resultados se replicaron en cohortes europeas, a saber: el cromosoma 2p21 THADA y el cromosoma 9p33.3 loci de susceptibilidad DENND1A. El hecho de compartir los mismos genes de susceptibilidad sugiere que el SOP es un trastorno evolutivo antiguo que se originó antes de que los humanos emigraran de África. Otros genes que han sido involucrados en la etiología del SOP son los relacionados con la esteroidogénesis (CTP11a, CYP17, CYP21) o aquéllos involucrados en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario o en la acción de las hormonas esteroideas. Se han descrito múltiples polimorfismos relacionados con la resistencia a la insulina; la obesidad; la DMII; la inflamación crónica; la enfermedad cardiovascular; así como todo lo relacionado con la síntesis, secreción, transporte y acción de los andrógenos, sin que hasta ahora se hayan obtenido resultados concluyentes acerca de los genes responsables de la herencia del SOP, por lo que se le considera como un complejo trastorno multigénico.^{12,16,20,24,29-34}

Factores ambientales: desempeñan un papel decisivo en la etiología del SOP, y actúan como amplificadores en muchos casos de la mayor capacidad de síntesis y secreción androgénica de estas mujeres. Dentro de estos factores destacan:

a) **Malnutrición o daño prenatal:** la hipótesis de Barker y Osmond propone que los niños sometidos a malnu-

trición durante la vida fetal presentan una programación permanente de la función metabólica que induce a un fenotipo «ahorrador», lo que les predispone a desarrollar resistencia a la insulina tras el nacimiento, así como sus consecuencias metabólicas y cardiovasculares posteriores. Modelos animales sugieren que la exposición fetal al exceso de andrógenos en el útero puede inducir fenotipos similares al SOP y metabólicos asociados, de manera que la predilección por el síndrome podría comenzar *in utero* a través de mecanismos ambientales o epigenéticos. Otros factores de riesgo asociados con el desarrollo eventual del SOP, incluyen bajo peso al nacer y prematuridad.^{29,32,34-36}

- b) **Obesidad:** es quizás el factor más destacado en el desarrollo de SOP. Se considera que alrededor de 50% de las mujeres con SOP son obesas, lo cual favorece que otros factores como la resistencia a la insulina y la inflamación crónica sean fundamentales para la manifestación clínica de este síndrome. En este sentido, se ha observado que mujeres obesas con SOP presentan un incremento en los niveles de glucemia durante la prueba de TOG2h en comparación con mujeres «control» de similar edad y peso.^{24,29}
- c) **Dieta y ejercicio:** son considerados como factores coadyuvantes, aunque en la actualidad no se dispone de datos que demuestren que las mujeres con SOP tengan hábitos alimenticios y ejercicio diferentes a los de la población general; sin embargo, se consideran como factores de riesgo: dietas ricas en carbohidratos y grasas, sedentarismo y todos aquellos factores que se asocian al síndrome metabólico y al aumento de peso.²⁹
- d) **Yatrogenia:** el valproato de magnesio puede desencadenar SOP; no obstante, hay autores que piensan que es la epilepsia y no su tratamiento lo que facilita la aparición de este síndrome en estas mujeres. Lo cierto es que el valproato potencia la síntesis androgénica por las células tecales, induciéndoles cambios en la expresión génica similares a los observados en el SOP espontáneo. El tratamiento con dosis suprafisiológicas de insulina, utilizados en la actualidad para el control de la diabetes mellitus tipo I (DMI), puede dar como resultado hiperandrogenismo y SOP en mujeres predisponentes.²⁹

FISIOPATOLOGÍA

Como sucede con la etiología, no se conoce completamente, y ésta podría basarse en la combinación de una predisposición genética y factores ambientales.³

La compleja fisiopatología del SOP destaca al menos tres tipos de alteraciones interrelacionadas entre sí: una

disfunción neuroendocrina, un trastorno metabólico y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.⁷

Hasta la fecha, la única hipótesis de la fisiopatología que se apoya en datos científicos obtenidos a escala molecular, es la que explica el SOP como una forma de hiperandrogenismo femenino funcional derivada de una secreción androgénica exagerada tanto por el ovario como por la suprarrenal. Estudios realizados en células de la teca proveniente de mujeres con SOP evidenciaron un incremento de la secreción de andrógenos, además de que estas células expresan en forma aumentada las enzimas citocromo p450 de clivaje de cadena lateral (CYP11A), 17 α -hidroxilasa (CYP17) y 17 β -hidroxi esteroide dehidrogenasa (17 β HSD2), las cuales estimulan la síntesis de andrógenos, lo que explica la hipersecreción de los mismos en estas células.^{20,29}

Las altas concentraciones de insulina, asociadas con la resistencia a la misma, también se consideran como factores involucrados; sin embargo, se debe tener presente que éstas aparecen sólo en alrededor de 45 a 70% de las mujeres con SOP. Más aún, algunas no desarrollan SOP a pesar de presentar resistencia insulínica marcada. Esta resistencia es una disminución de la función biológica de la

insulina, caracterizada por requerir altas concentraciones plasmáticas de la misma para mantener la homeostasis metabólica. Se han propuesto los siguientes mecanismos que incrementan la insulina en pacientes con SOP:^{2,5,29}

1. Aumento en su síntesis por parte de las células β del páncreas, como consecuencia de mecanismos celulares y moleculares, y
2. Disminución en su depuración.²

La insulina actúa sinérgicamente con la LH, lo cual estimula la síntesis de andrógenos por las células teca del ovario, así como su biodisponibilidad por los tejidos diana, la secreción de andrógenos suprarrenales mediada por corticotropina (ACTH), así como la reducción en la síntesis y secreción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y de la proteína transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF-I y II), lo que aumenta la fracción de la TL circulante y facilita su paso a los tejidos diana.^{2,14}

Las altas concentraciones de insulina también actúan en el sistema nervioso central con incremento en la secreción de LH que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito (Figura 1).²

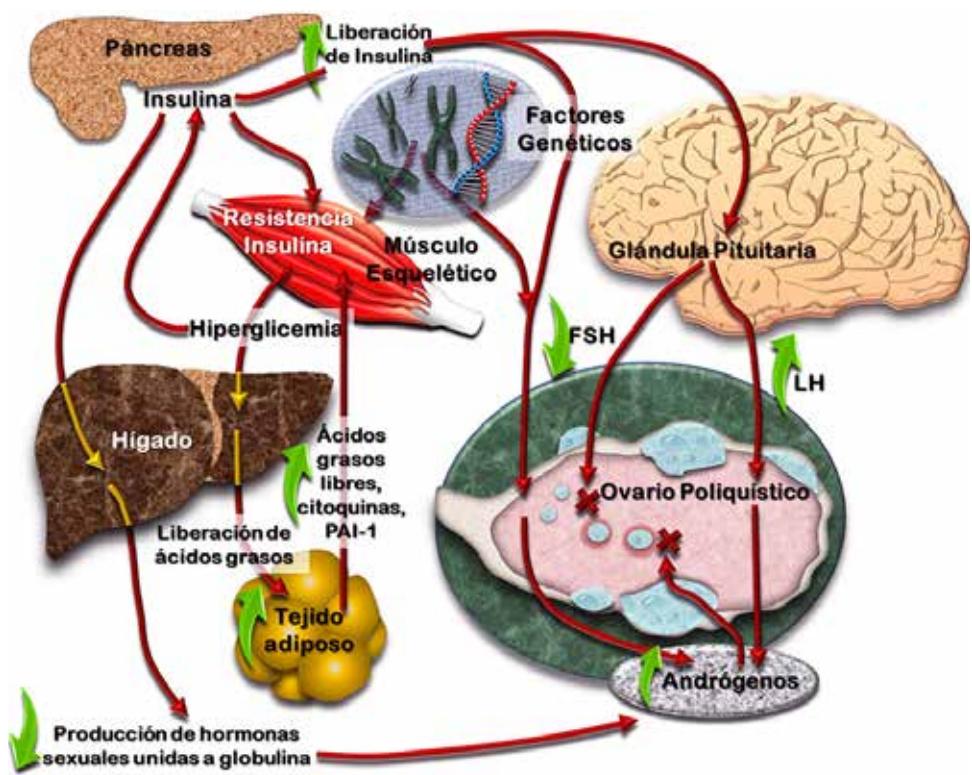


Figura 1:

Fisiopatología del SOP. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora son importantes en la fisiopatología. El exceso de insulina provoca mayor producción ovárica de andrógenos, produciendo defecto de maduración folicular y anovulación. Por otra parte, existe aumento en los niveles séricos de HL, mientras que la FSH se mantendrá baja o no cambiará. El aumento de LH estimula a las células de la teca, quienes aumentarán la producción de andrógenos, los cuales normalmente son trasladados a las células de la granulosa donde son convertidos en estrógenos. En estas mujeres los receptores androgénicos están aumentados, lo que conlleva al aumento de la esteroidogénesis ovárica creando el círculo vicioso entre hiperandrogenismo y la anovulación. Tomado y modificado de: Referencia 18, 37.

Además del hiperinsulinismo resultante de la resistencia a la insulina, que probablemente sea el desencadenante más común del SOP en mujeres predispuestas, se han propuesto diversos factores facilitadores que pueden contribuir o incluso desencadenar SOP, entre los que se encuentran:

- a) Exceso de insulina en mujeres con insulíoma y en DM1 tratadas con insulina. La resistencia a la insulina, mediante el hiperinsulinismo compensador, facilita la aparición del SOP.
- b) Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) desempeñan un papel en su aparición; hipótesis apoyada por la presentación peri puberal del SOP, así como el desarrollo de SOP durante el tratamiento con IGF-1 en mujeres con síndrome de Laron, que revierte tras su retirada.²⁹
- c) Quizás el papel que algunas citocinas secretadas por el tejido adiposo, como el TNF α , pueden desempeñar en el hiperandrogenismo y la disfunción ovárica del SOP. Además de inducir resistencia a la insulina, influye en el eje reproductivo e inducen cambios similares a los presentes en pacientes con SOP, ya que estimula la proliferación y la esteroidogénesis en células tecales.
- d) El papel mucho más conocido y debatido es la secreción de gonadotrofinas. La frecuencia de los pulsos de LH está aumentada en el SOP, independientemente de la presencia o no de obesidad, aunque sólo en mujeres delgadas se suele detectar una elevación en las concentraciones basales de LH. La regulación alterada de la secreción de gonadotropinas parece secundaria a la disminución en las concentraciones de progesterona sérica resultantes de la oligo ovulación de estas pacientes debido a una disminución en la liberación de la FSH. Esta disminución de FSH conlleva a su vez a la disminución de la aromatasa que convierte los andrógenos en estrógenos, lo que causa el estado de hiperandrogenismo.^{29,37}

Se ha demostrado la presencia de múltiples alteraciones en la esteroidogénesis a través de estudios moleculares, en especial defectos en los receptores de LH, y de lipoproteína de alta y baja densidad. También existen defectos en la proteína StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), en la 3 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa, así como en el citocromo P450c17, los cuales contribuyen a una producción excesiva de testosterona, progesterona y 17 α -hidroxiprogesterona.¹¹

DIAGNÓSTICO

De acuerdo con los criterios diagnósticos actuales del SOP, éste se realiza por descarte o exclusión de otros trastornos endocrinos como son la hiperplasia suprarrenal congénita, la deficiencia no clásica (tardía) de 21-hidroxilasa (se diagnostica con un valor de 17 α -hidroxiprogesterona, basal o estimulado con corticotropina, mayor de 10 ng/mL), presencia de tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing y síndrome compuesto por hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans. Para llegar al diagnóstico, es importante tomar en cuenta tres aspectos: las manifestaciones clínicas, el perfil bioquímico y las características ecosonográficas del ovario.^{12,28,32,38}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista de su expresión clínica, este síndrome se presenta en dos formas diferentes en pacientes obesas y no obesas. Aunque alrededor de 50% de mujeres con SOP presentan obesidad, ésta no es un prerrequisito para el desarrollo del síndrome. Las mujeres obesas con SOP tienen características clínicas, hormonales y metabólicas diferentes a aquéllas no obesas. Estas diferencias dependen, en gran medida, de la cantidad de exceso de grasa corporal y de su patrón de distribución. El SOP se caracteriza por tener diversas manifestaciones clínicas que aparecen en las pacientes afectadas; no obstante, la mayoría de los datos clínicos que aparecen pueden formar parte de otras patologías no necesariamente relacionadas con alguna disfunción hormonal, entre las que podemos destacar: alteraciones menstruales, infertilidad, acné, obesidad, alopecia, hirsutismo, infertilidad o acantosis nigricans, de tal manera que la asociación de signos y síntomas y no los hechos aislados deben siempre sugerir el diagnóstico.^{3,20,39-41}

En la actualidad, este síndrome se diagnostica según los criterios de Rotterdam, lo que requiere dos de las siguientes tres características: oligo o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, evidencia ecográfica de poliquistosis ovárica, luego de descartar otras condiciones que causen ciclos menstruales irregulares y exceso de andrógenos.⁴

En función a estos criterios de Rotterdam, se da lugar a cuatro fenotipos de SOP caracterizados por:

- Subfenotipo A: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio, oligo ovulación/anovulación y ovarios poliquísticos.

- Subfenotipo B: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio con oligo ovulación/anovulación.
- Subfenotipo C: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio con ovario poliquístico (ovulaciones normales).
- Subfenotipo D: oligo ovulación/anovulación con ovario poliquístico (sin hiperandrogenismo).^{7,27,42}

Los fenotipos A y B cumplen con los criterios y son considerados formas clásicas, mientras que los fenotipos C y D se encuentran en discusión, por lo tanto, de acuerdo al consenso de Rotterdam, los ovarios poliquísticos no necesariamente deben estar presentes para definir la enfermedad y la presencia de ovarios poliquísticos por sí solos no establecen el diagnóstico.⁷

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

- **Hirsutismo:** se define como el exceso de vello terminal en regiones de localización típicamente masculina (mentón, labio superior, espalda, abdomen, areolas, espacio intermamario o las mejillas), y se debe a la transformación de vello en vello terminal en áreas del cuerpo que son sensibles a los andrógenos. Alrededor de 60 a 90% de las mujeres con SOP presentan hirsutismo, el cual inicia de manera gradual y por lo general se mantiene estable con el paso del tiempo. Es importante realizar la distinción con hipertricosis, la cual es frecuente en niñas y adolescentes, y se diferencia por el tipo de vello (largo y fino) y su distribución anatómica. La presencia de hirsutismo no sólo se relaciona con el nivel androgénico (dihidrotestosterona principalmente), sino también con la existencia

de resistencia y la concentración sérica de insulina. El grado y severidad del hirsutismo se evalúa de acuerdo a la escala de Ferriman-Gallwey modificada (Figura 2), la cual comprende nueve regiones (labio superior, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, área genital, cara interna de los muslos y región lumbar). Se otorga una puntuación de 0 en ausencia de crecimiento terminal del cabello y una puntuación de 4 para un crecimiento extenso, lo que da un puntaje máximo de 36, el diagnóstico indicativo de hirsutismo se realiza con calificación ≥ 8 puntos.^{2,3,8,12,21,27,31,42-44}

Es importante tomar en cuenta que esta escala fue desarrollada en mujeres adultas caucásicas, y ésta puede ser no aplicable en mujeres más jóvenes de diferentes orígenes étnicos, ya que, por ejemplo, el hirsutismo es poco común en la población asiática.⁴⁵

- **Acné:** es otro de los trastornos que pueden presentarse, aunque es menos frecuente que el hirsutismo. Se estima que entre 23 a 35% de las pacientes que sufren acné persistente, resistente e intenso, tienen ovarios con patrón ecográfico poliquístico. Éste se presenta como lesiones inflamatorias que involucran el folículo pilo-sebáceo, las cuales se inician como comedones que dan origen a pápulas, pústulas y abscesos en la piel de la cara, cuello, tórax y región superior de la espalda. La patogenia del acné en estas pacientes se debe, de manera fundamental, a los niveles elevados de andrógenos (andrógenos ováricos y suprarrenales, T, DHEA, DHEAS y androstenediona), los cuales se unen al receptor de andrógenos de la unidad pilo-sebácea, provocando un aumento del tamaño de la

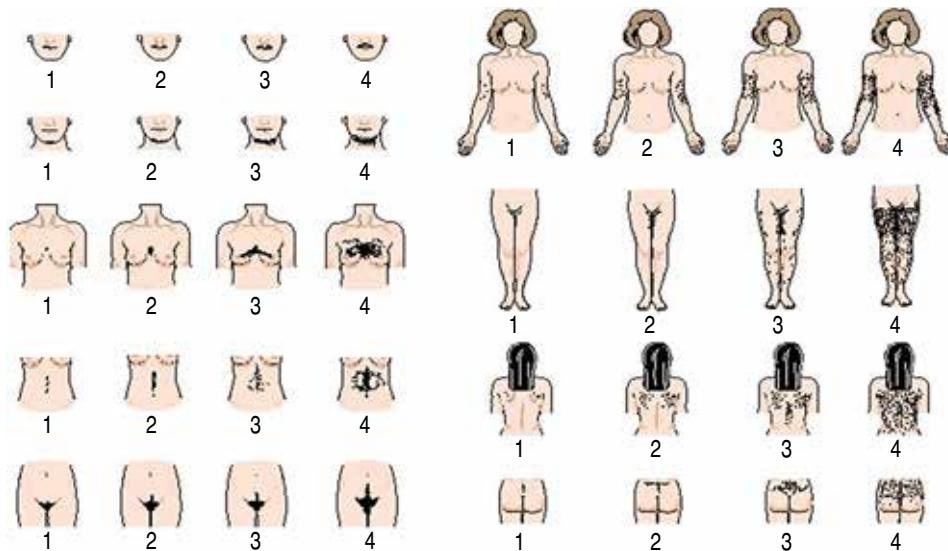


Figura 2:

Escala modificada de Ferriman-Gallwey.

- glándula e incrementando la producción de sebo lo que interfiriere en el recambio y la queratinización epitelial habitual, lo que favorece la proliferación de *Propionibacterium acnes* y la aparición de las lesiones antes descritas. Algunos expertos recomiendan que a las mujeres que presentan acné se les pregunte sobre su historial menstrual y se las evalúe para detectar otros signos de hiperandrogenismo.^{3,12,21,31,42,44}
- **Piel grasa:** la seborrea es una de las características más prevalente en pacientes con SOP, la cual es debido al hiperandrogenismo como el causante del aumento en la producción de sebo.^{15,42}
 - **Alopecia androgénica:** es otro de los signos clínicos del SOP. Se caracteriza por ser una alopecia no cicatricial, que suele respetar la zona occipital y frontal. Es causada por la presencia de la dihidrotestosterona, lo que estimula la conversión del folículo terminal en vello y disminuye el número de folículos. Debido a que la alopecia no es tan frecuente en estas pacientes (sólo se presenta en 5% de los casos), resulta conveniente antes de su diagnóstico, descartar otras causas de alopecia femenina como puede ser anemia ferropénica, trastornos tiroideos o la alopecia areata, entre otras.^{20,42}
 - **Acantosis nigricans:** enfermedad mucocutánea hiperplásica caracterizada por la presencia de regiones parchadas hiperpigmentadas, típicamente localizadas en la base del cuello, pliegues cutáneos como codos y axilas, fossa antecubital y las ingles. Es muy frecuente en mujeres con resistencia periférica a la insulina, razón por la cual se le relaciona con este síndrome, ya que ésta, junto a la intolerancia a carbohidratos, se presentan en un porcentaje variable de casos.^{12,39,42}
 - **Masculinización:** se refiere a la aparición de caracteres sexuales secundarios en la piel y faneras de la mujer, incluyendo hirsutismo, acné y alopecia.⁴⁶
 - **Virilización:** se refiere a la aparición de cambios estructurales en regiones andrógeno-dependientes, las cuales se manifiestan como: aparición de hipertrrofia clitorídea y de los labios menores de la vagina, e incluso ambigüedad genital en casos de virilización prenatal, aumento de la masa muscular, agravamiento de la voz por efecto de los andrógenos sobre la laringe, amenorrea prolongada, atrofia de los senos, hirsutismo severo y *habitus* masculino. Aunque es raro encontrar casos de SOP con virilización, cuando esto sucede es recomendable descartar algún otro problema de hiperandrogenismo, como son la presencia de hiperplasia adrenal, hipertricosis o tumores ováricos o adrenales. Cuando estos datos de virilización son más rápidos y severos, la probabilidad de un tumor productor de andrógenos es mayor.^{12,28,39,43,46}

- **Desfeminización:** es el grado extremo de hiperandrogenismo que aparece junto con signos de masculinización y virilización, y consiste en la regresión de los caracteres sexuales secundarios femeninos como atrofia mamaria y pérdida de la grasa en la cintura pélvica. Hay que destacar que los cambios en los caracteres sexuales secundarios son signos clínicos, y no sólo síntomas referidos por la paciente. Por lo tanto, siempre deben ser confirmados en la exploración y cuantificados en el caso del hirsutismo.⁴⁶
- **Obesidad:** se constituye como una de las enfermedades más importantes del mundo occidental. Por sí sola, incrementa el hiperandrogenismo, la resistencia a la insulina, la infertilidad y las complicaciones gestacionales de modo independiente y a través del SOP (30 a 60% de las afectadas). Está dada por aumento de tejido adiposo de predominio visceral asociado al aumento en la producción de andrógenos, el cual puede cuantificarse por la medición del índice de masa corporal, pero también en términos de su distribución de la grasa a través del diámetro de la cintura o la medida del índice de cintura y cadera.^{3,12,27,37,44}
- **Alteraciones menstruales:** los trastornos menstruales más comunes en el SOP incluyen: oligomenorrea (50 a 90%), dismenorrea, opsomenorrea o amenorrea (30 a 80% y de éstas sólo 40% serán diagnosticadas) y sangrado menstrual errático prolongado; estas manifestaciones se deben a grados variables de disfunción ovulatoria como consecuencia de una disfunción hipotalámica como la causa más común de estas manifestaciones, que pueden llegar a anovulación crónica. Sin embargo, alrededor de 22 a 30% de las mujeres con SOP tendrán menstruaciones normales, o bien, sangrados uterinos disfuncionales que pueden imitar ciclos menstruales más o menos regulares. La opsomenorrea es frecuente durante la adolescencia y en etapas posteriores, coincidiendo con épocas de la vida de incremento de peso.^{3,12,31,44}
- **Infertilidad:** la oligo-ovulación o anovulación en la mujer con SOP en la actualidad es la principal causa de infertilidad. Independientemente del origen étnico, entre 75 a 95% de las mujeres que acuden a clínicas de infertilidad con anovulación, padecen SOP. Se estima que hasta 50% de estas mujeres pueden presentar infertilidad primaria y un 25% infertilidad secundaria.^{3,27,47}
- **Abortos:** se encuentra una mayor incidencia entre 30 a 50% en pacientes con SOP, es decir, tres veces la incidencia de la población general. Otros factores acompañantes que pueden presentarse en mujeres afectadas y que pueden ocasionar complicaciones

durante el embarazo son: parto pretérmino, diabetes gestacional y preeclampsia.^{4,15,27,37,47,48}

En adolescentes no existe un criterio establecido para definir este síndrome, ya que los signos y síntomas que caracterizan al SOP se sobreponen con lo normal y puede requerir tiempo para establecerse y una vez presentes, poder hacer un diagnóstico definitivo. El hirsutismo, las irregularidades menstruales, el acné y el sobrepeso pueden representar cambios fisiológicos propios de la edad. Dos tercios de las adolescentes aparentemente normales desarrollan acné, y un alto porcentaje se hacen obesas y de ellas, una cuarta parte desarrollarán un síndrome metabólico. Por otra parte, el volumen ovárico alcanza su máximo de 1.2 a 3.8 años después de la menarquía, por lo que, el número y el volumen del folículo pueden exhibir una gran superposición y pueden presentar en

forma fisiológica ovarios multifoliculares que, asociados con los trastornos menstruales, puede confundirse con SOP, por lo que no debe considerarse sólo estas irregularidades como diagnósticas del síndrome. Los criterios diagnósticos confiables para SOP en la adolescencia son la presencia de los tres síntomas cardinales del SOP: hiperandrogenemia, menstruaciones irregulares que persisten dos años después de la menarquía y morfología de ovarios poliquísticos, como lo sugiere un aumento de volumen ovárico. El hiperandrogenismo se agrava si una niña desarrolla obesidad.^{7,35}

No es posible diagnosticar a una mujer con SOP cuando ya ha llegado a la menopausia porque las características de este desaparecen, por lo tanto, sólo es posible hacerlo durante los años reproductivos. Todas las mujeres entre los 40 y 50 años experimentan aumento de la resistencia a la insulina, dislipidemia, aumento es-

Tabla 3: Origen y límites normales de andrógeno.²

Andrógeno	Origen ovárico %	Origen suprarrenal %	Origen periférico %	Valor biológico de referencia
Testosterona	25	25	50	0.2-0.8 ng/mL 20-80 ng/dL
α 4 androstenediona	50	40	10	0.2-2.5 ng/mL 20-250 ng/dL
DHEA	2	98	0	130-980 ng/dL 1.3-9.8 μ g/L
S-DHEA	2	98	0	50-2,800 ng/mL 50-1,000 ng/mL
17 α OH progesterona	2	98	0	0.5-2 ng/mL 50-200 ng/dL

Abreviaturas: DHEA = Dehidroepiandrosterona; S-DHEA = Sulfato de dehidroepiandrosterona; 17 α OH progesterona = 17 α hidroxiprogesterona.

Tabla 4: Otros diagnósticos para excluir en toda mujer antes de hacer diagnóstico de SOP.^{66,67}

Desorden	Prueba	Valores anormales
Enfermedad tiroidea	TSH sérica	TSH > del valor de referencia y T4 libre dentro del rango de referencia sugiere hipotiroidismo*; TSH < del límite, usualmente < 0.1 mIU/L sugieren hipertiroidismo
Exceso de prolactina	Prolactina sérica	> al límite normal superior para el ensayo
Hiperplasia adrenal congénita no clásica	17-OHP sérica antes de las 8:00 A.M.	200-400 ng/dL dependiendo del ensayo (aplicable para la fase folicular temprana de un ciclo menstrual normal a medida que los niveles aumentan con la ovulación), pero una prueba de estimulación con cosintropina (250 μ g) es necesaria si los niveles caen cerca del límite inferior y debe estimular 17-OHP > 1,000 ng/dL

* Pacientes con SOP e hipotiroidismo puede agravar la resistencia a la insulina.

Tomado y modificado de:

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (12): 4565-4592.

Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? Iran J Reprod Med. 2014; 12 (7): 481-486.

Tabla 5: Diagnósticos para considerar la exclusión en mujeres seleccionadas, dependiendo de la presentación.⁶⁶

Otros diagnósticos	Características sugestivas en la presentación	Pruebas para asistir en el diagnóstico
Embarazo	Amenorrea (a diferencia de la oligomenorrea), otros signos y síntomas de embarazo que incluye plenitud de senos, cólicos uterinos, etcétera.	HGC positivo en suero u orina
Amenorrea hipotalámica incluyendo amenorrea hipotalámica funcional	Amenorrea, historia clínica de bajo peso corporal/IMC, ejercicio excesivo, y un examen físico en el que faltan signos de exceso de andrógenos; los ovarios multifoliculares a veces están presentes	LH y FSH séricas (tanto bajo como bajo normal), estradiol sérico (bajo)
Insuficiencia ovárica primaria	Amenorrea combinada con síntomas de deficiencia de estrógeno, incluyendo calor Destellos y síntomas urogenitales	FSH sérica (elevado), estradiol sérico (bajo)
Tumor secretor de andrógenos	Virilización que incluye cambios en la voz, alopecia androgénica de patrón masculino, y clitoromegalia; inicio rápido de los síntomas	Niveles séricos de DHEAS (marcadamente elevada), ecografía de ovarios, resonancia magnética de las glándulas suprarrenales (masa o tumor presente)
Síndrome de Cushing	Muchos de los signos y síntomas de SOP pueden superponerse con los de Cushing (es decir, estrías, obesidad, grasa dorsocervical; sin embargo, es más probable que Cushing esté presente cuando una gran cantidad de signos y síntomas, especialmente aquellos con alto índice discriminatorio (por ejemplo, miopatía, pléthora, estrías violáceas, hematomas fáciles) están presentes, y esta presentación debe conducir a la detección	Cortisol libre en orina de 24 horas (elevado), cortisol en saliva tarde en la noche (elevado), prueba de supresión de dexametasona durante la noche (falla en la supresión del nivel de cortisol sérico de matutino)
Acromegalía	Oligomenorrea y cambios en la piel (engrosamiento, hirsutismo, hiperhidrosis) puede solaparse con el SOP. Sin embargo, dolores de cabeza, periféricos, pérdida de la visión, mandíbula agrandada (macrogнатia), protuberancia frontal, macroglosia, el aumento del tamaño del zapato y del guante, etcétera, son indicaciones para la selección	Nivel de IGF-1 libre en suero (elevado), resonancia magnética de la hipófisis (masa o tumor) presente

Tomado y modificado de: Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (12): 4565-4592.

pecífico de las lipoproteínas de baja densidad, así como de adiposidad abdominal junto con inflamación crónica. Por lo tanto, es posible que las anomalías metabólicas en las mujeres con SOP también empeoren con la edad.³⁵

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Al momento de enfrentar un caso de hiperandrogenismo, nuestra obligación más importante es descartar la presencia de algunas patologías, que, si bien no son frecuentes, requieren de abordajes particulares y tratamientos específicos. En este grupo incluimos a los tumores benignos y malignos de las adrenales y el ovario, así como los casos de hiperplasia suprarrenal congénita en su variedad no clásica. Dentro de los estudios de laboratorio de una mujer con sospecha de SOP, es importante tener en cuenta que este síndrome no tiene un perfil hormonal constante, ya que la medición de

las hormonas circulantes ofrece resultados muy variables, en muchos casos difíciles de interpretar (*Tabla 3*).^{2,39}

Escrutinio: se debe determinar en ayunas y durante los primeros siete días del ciclo:

- LH y FSH. Se han utilizado niveles de LH por arriba de 10 UI/L. El aumento de LH en relación con FSH es la primera anormalidad de laboratorio identificada en el SOP clásico. En 66% de mujeres se documenta una relación LH:FSH ($\geq 2.5:1$).^{26,27,32}
- TT y TL. Se debe tomar en cuenta que las concentraciones de testosterona se pueden modificar como respuesta a variaciones cíclicas y condiciones metabólicas, por lo que se recomienda que se realicen al menos dos determinaciones para confirmar hiperandrogenemia en una mujer con datos clínicos de

- hiperandrogenismo. La TT es la prueba para evaluar la presencia de tumores secretores de andrógenos; niveles ≥ 150 ng/dL sugieren la posible presencia de tumores ováricos o adrenales, mientras que concentraciones ≥ 60 ng/dL o 2.4 nmol/L son consideradas diagnósticas de SOP, aunque la gran mayoría se encuentran por debajo de estas cifras. Los niveles discretamente elevados de TL pueden ser interpretados como hiperandrogenemia.^{26,39}
- c) DHEAS y 17 α HPO. La DHEAS es el mejor marcador de secreción suprarrenal, por lo que, en los casos en que su valor sea alto de manera desproporcionada, debe descartarse la presencia de una neoplasia adrenal. La 17 α HPO con valores por arriba del límite de referencia, pero por debajo de 200 ng/dL sirven para descartar la posibilidad de hiperplasia adrenal congénita en su variedad no clásica; mientras que resultados $\geq 1,000$ ng/dL lo confirman.^{26,37,39}

Las mediciones de prolactina sirven para descartar otras causas de anovulación. Muchas de las causas de hiperandrogenismo pudieran incrementarla, pero valores ≥ 100 ng/mL sugieren patología hipofisiaria.^{37,39}

Cuando la paciente desea procrear, es fundamental determinar si los ciclos son ovulatorios. Los niveles de progesterona < 2 ng/mL después del día 21 del ciclo son interpretados como anovulación.³⁹

Uno de los métodos indirectos más utilizados para determinar la resistencia a la insulina es a través del modelo de homeostasis de la glucosa con el índice HOMA, que multiplica la glucosa en ayuno en mg/dL por la insulina en ayuno en mU/L y el resultado se divide entre 22.5. Los valores bajos se consideran alta sensibilidad a la insulina, mientras que los valores altos indican baja sensibilidad o resistencia a ésta. Asimismo, si las mujeres con SOP tienen sobrepeso, se debe solicitar test de TOG2h, ya que de 30 a 40% presentan alteración en esta prueba y hasta 25% de las mujeres con SOP y obesidad desarrollarán DMII o intolerancia a la glucosa. En estas mujeres existe de manera frecuente alteración en el metabolismo lipídico, y al mismo tiempo disminuye la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y se reduce la capacidad de eliminación de colesterol.^{3,26,31}

Las mujeres con SOP pueden tener una inflamación crónica de bajo nivel, por lo que es importante mencionar que está reportado por diversas sociedades científicas que éstas presentan elevación en los niveles séricos de PCR, homocisteína, IL-6, IL-18 y TNF- α . La IL-18 es una citoquina proinflamatoria que induce la producción de TNF- α , que a su vez promueve la síntesis de IL-6, y ésta

regula la síntesis de la PCR en el hígado. Tanto IL-6, IL-18 y PCR se consideran marcadores de riesgo de muerte cardiovascular.^{37,49,50}

La HAM es un factor de crecimiento peptídico y es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Es secretada de manera predominante por las células de la granulosa de los pequeños folículos antrales y preantrales para la regulación del desarrollo folicular prematuro. Por décadas, el significado clínico de la HAM ha estado limitado a su papel crítico en el desarrollo sexual fetal. Sin embargo, en los últimos 15 años se ha incrementado su relevancia, ya que parece jugar un papel importante en el desarrollo y la función del folículo, específicamente mediando los pasos del reclutamiento de folículos primordiales y la selección de folículos, por lo que, en la actualidad se ha propuesto como un marcador sérico que refleja el número de folículos en crecimiento (función ovárica), más relacionados con la reserva ovárica en cualquier momento de la vida de la mujer (su secreción refleja la actividad de los folículos prenatales y antrales tempranos) que otros marcadores clínicos conocidos como la FSH, inhibina B y estradiol. Diversos autores han demostrado que los valores de HAM también disminuyen a lo largo de la vida reproductiva. Por lo antes expuesto, la medición de esta hormona es de utilidad como marcador de reserva ovocitaria de mujeres que llevan a cabo fertilización *in vitro*, como predictor de la edad de inicio de la menopausia (por agotamiento de la reserva ovárica), como potencial marcador para la detección temprana de tumores primarios de la granulosa así como de su recurrencia. La HAM también sería útil como una herramienta complementaria en el diagnóstico de causas de amenorrea secundaria, como en el SOP, la falla ovárica precoz y otras disfunciones del eje hipotálamo-hipofisario. Acerca de este punto, recientemente se ha podido establecer que los niveles de HAM son mayores en las mujeres con SOP, en comparación con las mujeres que no poseen esta patología, además de que las hijas de mujeres con SOP tienen niveles mayores de manera significativa de esta hormona en la infancia temprana, en la niñez y en la peripubertad, lo que sugiere que estas niñas nacen con una masa aumentada de folículos en crecimiento, por lo que es de gran relevancia establecer los factores que condicionan este fenómeno como una forma de prevenir el desarrollo de este síndrome.^{15,33,35,37,51-54}

ESTUDIOS DE IMAGEN

La ultrasonografía pélvica es el método de elección para la evaluación inicial de los ovarios. Los criterios diagnósticos en la ultrasonografía transvaginal son: presencia de 12

o más folículos en cada ovario (barrido completo), que midan entre 2 a 9 mm de diámetro y/o volumen ovárico aumentado (≥ 10 mL) en fase folicular temprana. Sólo un ovario afectado es suficiente para definir este síndrome. Si existe la evidencia de un folículo dominante (> 10 mm) o un cuerpo lúteo, el estudio deberá repetirse durante el próximo ciclo. Algunas mujeres no presentan ovarios poliquísticos, pero sí presentan ovarios multifoliculares existentes en la etapa de desarrollo, por lo que ambas entidades no deben confundirse.^{8,39}

Dentro de otras modalidades de imagen que se han explorado se encuentra la resonancia magnética, cuyas imágenes tienen el potencial de una mayor resolución, comparadas con la tecnología de ultrasonido actual, ya que es capaz de mostrar imágenes de folículos antrales de 1 mm de diámetro. Por otra parte, la resonancia magnética en mujeres con SOP es de mucha ayuda en los recuentos mayores de folículos antrales y puede dar lugar a una mayor superposición con la morfología de ovarios de mujeres normales. La limitante en la utilización de este método de imagen en la actualidad, es que sólo se utiliza como protocolo de investigación.³³

COMORBILIDADES DEL SOP

Enfermedades cardiovasculares y alteraciones endocrinometabólicas: el SOP se ha relacionado con la aparición de enfermedad cardio-cerebro vascular en mujeres en edad fértil. El sistema cardiovascular se ve afectado debido a que existen factores predisponentes al daño endotelial y vascular como son: elevados niveles del factor inhibidor de activador de Plasminógeno tipo 1 (IPAI-1), de endotelina 1 así como de PCR, alteración en el perfil de lípidos (hipertrigliceridemia, aumento de VLDL), actividad sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona aumentada, disminución de la actividad de la lipasa, así como de mayor predisposición en estas pacientes a tener enfermedad hipertensiva de hasta cuatro veces más comparado con mujeres sin SOP. En relación con estas alteraciones, se estima que las mujeres con SOP tienen un riesgo dos veces mayor de sufrir infarto de miocardio o enfermedad coronaria comparada con la población sana. También se ha informado mediante comprobación con cateterismo cardiaco, que las pacientes con SOP presentan mayor extensión de afectación arterial coronaria que la población sana.^{2,3,10,24,31,37,39}

Las mujeres fériles con SOP muestran un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico e hiperinsulinemia, en comparación con la población sana. Algunos autores consideran que el SOP debe ser considerado una forma de síndrome metabólico femenino.^{2,3,24,37}

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo II:

poco se conoce acerca de la patogenia de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en estas mujeres. Diversos estudios han demostrado que las pacientes presentan resistencia a la insulina, en parte explicada por el exceso de adiposidad central (obesidad central). La tendencia de acumular grasa intraabdominal, que se observa de manera frecuente en estas pacientes, se relaciona tanto al desarrollo de DMII como a enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las mujeres delgadas con SOP tienen mayor resistencia a la insulina, en las cuales se ha hallado una disminución de la utilización periférica y un incremento en la producción hepática de glucosa. En las pacientes que presentan resistencia periférica a la insulina, las células β aumentan la secreción de insulina en forma compensadora. Cuando este mecanismo compensador falla, se desarrolla DMII. Así, en pacientes con SOP se observa una disfunción de la célula β , este defecto es más pronunciado en mujeres con antecedentes familiares de DMII. La Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes consideran al SOP *per se*, como un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de DMII, con un riesgo relativo de 5 a 10 veces mayor en comparación con mujeres sin el síndrome. La tasa de prevalencia de alteración de los niveles de glucosa en ayuno en mujeres en la cuarta década de la vida con SOP es de 20 a 40% y 10% manifiestan DMII.^{5,10,24,27,37}

Epilepsia: su relación con SOP se ha encontrado desde 20 hasta un 25% de las tratadas con ácido valproico, las cuales desarrollarán este síndrome por la acción que tiene este anticonvulsivante sobre la secreción hormonal además de la hiperinsulinemia y posterior resistencia a la insulina que se tienen como efectos secundarios.³⁷

Cáncer: los primeros artículos que informaron una asociación entre el SOP y el cáncer de endometrio se remontan a los años 40 y 50, y es en los últimos años que se ha asociado este síndrome como un factor de riesgo añadido a padecer cáncer de endometrio, esto debido a que existe anovulación prolongada con la consecuente exposición de estrógenos sin los efectos reguladores de la progesterona, lo que causa hiperplasia, seguida de displasia endometrial. La Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia recomienda la realización de ecografía transvaginal cada dos años en mujeres con SOP, además de la toma de biopsia en aquéllas que no han menstruado en más de un año. Varias líneas de evidencia sugieren que las mujeres con SOP también están en mayor riesgo de padecer cáncer de ovario o de mama.^{37,50,55-57}

Apnea obstructiva del sueño: existen estudios que indican que la prevalencia de obstrucciones de apnea del

sueño en el SOP es más alta de lo esperado, la cual no parece correlacionarse con el índice de masa corporal.⁵⁸

CALIDAD DE VIDA EN LA MUJER CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define calidad de vida como la «percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones».¹

La calidad de vida relacionada a salud se refiere a un concepto multidimensional y dinámico, lo que permite evaluar el impacto de la enfermedad sobre la vida y el bienestar del individuo, no sólo en los aspectos fisiopatológicos, sino también en los factores psicosociales.¹

La diversidad de manifestaciones clínicas producidas por el SOP (Figura 3), provocan una importante alteración de la imagen corporal de las mujeres afectadas, ya que éstas son dolorosas, incómodas e impredecibles, con características definidas de manera cultural como poco femeninas e indeseables, lo que puede manifestarse con autoestima baja y mayor grado de estrés, es decir, existe una alteración psicológica, lo que impacta en su calidad de vida.^{1,3,14}

Diversas áreas pueden verse afectadas por el SOP, como son:

- **Obesidad:** es la que posee un mayor porcentaje de deterioro severo de la calidad de vida, debido a que

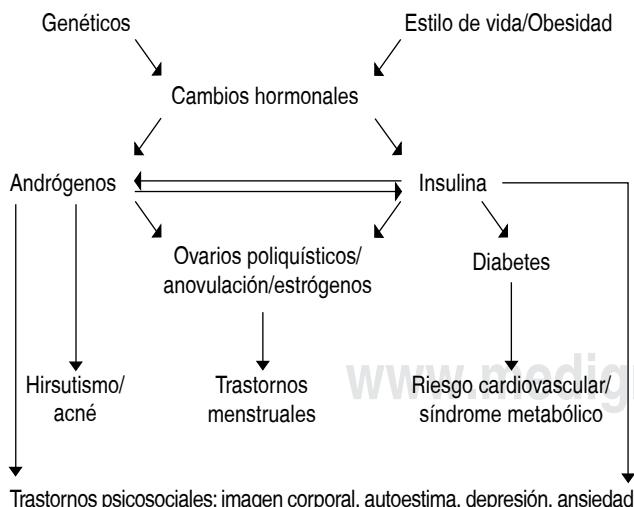


Figura 3: Esquema de la etiología y características clínicas incluyendo rasgos reproductivos, metabólicos y psicosociales del SOP. Tomado y traducido de: la Referencia 60.

muchas son obesas o tienen sobrepeso, y la distribución abdominal de la grasa corporal es la característica especial en estas mujeres. La pérdida ponderal (a partir de 5% de peso) puede mejorar los aspectos endocrinos y reiniciar los sangrados menstruales normales al disminuir los niveles de andrógenos.^{1,3,28}

- **Acné:** es otra de las manifestaciones frecuentes en SOP, y se asocia a depresión, fobia social, ansiedad y baja autoestima. No obstante, sólo 24 a 39% sufre acné.^{1,3}
- **Sexualidad:** existen estudios en los que las mujeres con SOP señalan ser sexualmente menos satisfechas, sentirse menos atractivas y que sus parejas se encuentran menos satisfechas con ellas.^{1,3}
- **Hirsutismo:** Keegan y colaboradores señalan que 51% de las mujeres evitan ciertas actividades como natación, buceo, reuniones sociales y contacto sexual como consecuencia del excesivo vello corporal. Hasta 41% de las mujeres con SOP, refieren recibir comentarios sarcásticos acerca de su condición, lo que las hace sentir poco femeninas. Es importante que cuando se valore esta manifestación clínica, no sólo debe destacarse su importancia estética, sino también el trastorno endocrino-metabólico que puede sufrir la paciente con SOP e hirsutismo.^{1,3}
- **Afectación psicológica:** está bien documentado que SOP afecta la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres que lo padecen, y tienen mayor riesgo de padecer ansiedad emocional o depresión que la población sana. En un metaanálisis reciente se ha encontrado que las tasas de prevalencia de depresión en SOP varían de 14 a 67%, con una probabilidad cuatro veces mayor de síntomas depresivos en comparación con mujeres control de la misma edad.^{3,50,59}

CONCLUSIONES

El SOP es una experiencia frustrante para mujeres, a menudo compleja para la gestión de los médicos y es un reto científico para los investigadores. En los últimos años se ha podido establecer que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa reproductiva, sino que puede manifestarse desde el periodo prepuberal y quizás antes.^{7,60}

El SOP es una alteración que no implica sólo a la esfera ginecológica, sino que afecta distintas facetas de la vida de la mujer. Es un trastorno endocrino con distintas manifestaciones, desde alteraciones menstruales a enfermedades coronarias, que pueden tener su implicación psicológica y psicosocial, lo que puede tener efectos deletéreos que alteran la vida diaria de muchas mujeres. Es importante tratar las manifestaciones clínicas de estas pacientes tales como

hirsutismo, infertilidad e irregularidad menstrual. Más allá de estas manifestaciones, siempre se debe pensar en el futuro de estas mujeres y las posibles complicaciones que pudieran ocurrir, como el síndrome metabólico, el adenocarcinoma de endometrio, mama u ovario, apnea del sueño, esteatosis hepática no alcohólica, depresión y diabetes. Esto enfatiza a largo plazo la necesidad de prevención de diabetes mellitus, cardiopatía y cáncer en esta población. No sólo deben ser revisadas, sino modificar hábitos de vida en relación con la dieta, el ejercicio y el tabaquismo, para evitar las complicaciones del síndrome metabólico ya descritas. Sin importar a qué edad se haga el diagnóstico, la prevención y el tratamiento precoz son clave, ya que muchas de las alteraciones tempranas son asintomáticas al inicio, como es el caso de la enfermedad coronaria.³

Desde una perspectiva reproductiva, las mujeres con SOP tienen riesgo de hiperestimulación ovárica y/o gestaciones múltiples en respuesta a los tratamientos de fertilidad y son más propensos a desarrollar diabetes gestacional y preeclampsia. Por otra parte, el campo emergente de la epigenética sugiere que el metabolismo alterado de las madres crea un ambiente desfavorable para el feto, lo que aumenta en gran medida la probabilidad de enfermedades en la descendencia. El abordaje diagnóstico de esta entidad suele implicar ciertas dificultades que están dadas básicamente por el momento en que ocurren las alteraciones y que de acuerdo a los consensos recientes es un diagnóstico por exclusión.^{3,61}

En la población adolescente el diagnóstico sigue siendo un dilema, esto debido a la heterogeneidad en la presentación, dificultad en la distinción entre características fisiológicas y patológicas y una falta de evidencia en este grupo de pacientes; como es la incapacidad de realizar ultrasonidos transvaginales o bien, la dificultad para visualizar el poliquismo ovárico en ecografías transabdominales en adolescentes obesas. Es esencial la realización de más investigaciones en esta población para permitir a las afectadas acceder a intervenciones de alta calidad, centrándose no sólo en las características ginecológicas a corto plazo, sino también en la salud metabólica a largo plazo. Es importante que los criterios diagnósticos sean refinados en este grupo para asegurar quienes experimentan variantes normales de desarrollo puberal no estén expuestas a tratamientos innecesarios.^{18,48}

Por lo antes expuesto, el SOP se ha convertido en un grave problema de salud pública, tanto por su alta incidencia como por sus comorbilidades. La prevalencia ha aumentado con el uso de diferentes criterios diagnósticos y se ha demostrado recientemente que es de 18 a 20%. Sobre este punto, se estima tan sólo que en Estados Unidos afecta aproximadamente a 5% de la población femenina

(varía ligeramente según la raza con el mayor riesgo en mujeres blancas hispanas), por lo que representa entre 5 y 10 millones de mujeres afectadas y más de 100 millones en todo el mundo. En México, la prevalencia del SOP es entre 6 y 12.5%, 50 a 65% de las afectadas son obesas, y alrededor de 35 a 45% experimentará intolerancia a la glucosa, con el doble de riesgo de desarrollar DMII de lo esperado para su edad. La carga económica del SOP al sistema de salud de los Estados Unidos supera los \$4 billones de dólares por año. La reciente epidemia de obesidad infantil da lugar a numerosas preocupaciones sobre las consecuencias para la salud a corto y largo plazo de la obesidad infantil en jóvenes y adultos jóvenes, incluidas las preocupaciones sobre SOP, ya que como se ha mencionado a lo largo de este artículo, este síndrome se presenta con mayor frecuencia en mujeres obesas y diabéticas con resistencia a la insulina. La prevalencia de obesidad en México se ha incrementado de manera rápida, así la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2006 reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad cercana a 70% en mujeres mayores de 20 años. Si se considera la relación entre obesidad y SOP tomando en cuenta que se ha estimado una prevalencia de obesidad de hasta 40% en mujeres con el síndrome, y que se conoce una predisposición en la población mexicana a la DMII, se puede suponer que la prevalencia de este síndrome en nuestro país, se incrementará de manera drástica en los próximos años.^{5,25-27,30,43,55,60-65}

REFERENCIAS

1. Aguirre MA, Benvenuto CG, Urrutia SMT. Calidad de vida en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005; 70 (2): 103-107.
2. López-Rivero LP, Hernández-Marín I, Pascacio-Sarmiento H, Gordillo-Méndez K, Cadena-Alfaro GN, Madrid-Zavala RM. Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80 (1): 30-35.
3. Carazo-Hernández B, Lafalla-Bernad O, García-Simón R, Gascón-Mas E, Moreno-Romea E, Rojas-Pérez EB. Calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con ovario poliquístico. *Medisur.* 2014; 12 (2): 408-415.
4. Mercedes-Quillatupa N, Rabanal MK, Nora-Scaletti S, Rechkemmer-Prieto A, Rodríguez D. Características clínicas y bioquímicas de pacientes con síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2010; 56: 149-154.
5. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum Reprod.* 2013; 28 (9): 2537-2544.
6. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011; 26 (11): 3123-3129.

7. Sir PT, Preisler RJ, Magendzo NA. Síndrome de ovario poliquístico. Diagnóstico y manejo. *Rev Med Clin Condes.* 2013; 24 (5): 818-826.
8. Chiliquinga-Villacis S, Aguirre-Fernández R, Agudo-Gonzabay M, Chú-Lee A, Cuenga-Buele S. Criterios diagnósticos y tratamiento integral terapéutico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2017; 43 (3): 300-309.
9. Borbón-Cordero MF, Robles-Quiros F. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Cl EMed UCR.* 2016; 1 (1): 134-137.
10. Facio-Lince García A, Pérez-Palacio MI, Molina-Valencia JL, Martínez-Sánchez LM. Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015; 80 (6): 515-519.
11. Allahbadia G, Merchant R. Polycystic ovary syndrome and impact on health. *Middle East Fertility Society Journal.* 2011; 16: 19-37.
12. Hincapié-Garaviño SM, Benavides-Quiñones AM, Botero-Barreneche E, Marín-Henao E, Rico-Rico LM. El Síndrome de ovario poliquístico y su relación con el ciclo vital de la mujer. *CES Movimiento y Salud.* 2014; 2 (2): 89-100.
13. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (6): 618-637.
14. Adali E, Yıldızhan R, Kurdoğlu M, Kolusarı A, Edirne T, Sahin HG et al. The relationship between clinico-biochemical characteristics and psychiatric distress in young women with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2008; 36 (6): 1188-1196.
15. Silva VR. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev Med Clin Condes.* 2010; 21 (3): 387-396.
16. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010; 25 (8): 2124-2131.
17. Yıldız BO, Bozdag G, Yapıcı Z, Esinler I, Yaralı H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012; 27 (10): 3067-3073.
18. Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG.* 2010; 117 (2): 150-155.
19. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012; 33 (6): 981-1030.
20. García-Romero de Tejada G, Escobar-Morreale HF. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia. *Endocrinol Nutr.* 2003; 50 (9): 363-368.
21. Merino PM, Schulin-Zeuthen C, Cannoni BG, Conejero RC. Síndrome de ovario poliquístico: diagnóstico en la adolescencia. *Rev Med Clin Condes.* 2015; 26 (1): 88-93.
22. Lobo R. A., Carmina E. The Importance of Diagnosing the Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 989-993.
23. Hernández Valencia Marcelino, Hernández Rosas Marion, Zárate Arturo. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78(11): 612-616.
24. Sabán M, Soutelo MJ, Lutfi JR. Metabolismo de los hidratos de carbono en el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2012; 49: 82-87.
25. Fonseca-Villanea C. Síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia.* 2018; 3(6): 9-15.
26. Rodríguez-Flores M. Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista. *Med Int Mex.* 2012; 28 (1): 47-56.
27. Del Castillo-Tirado F, Martínez-Ortega A, Del Castillo-Tirado R. Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. *Archivos de Medicina.* 2014; 10 (2-3). doi: 10.3823/1216.
28. Morán C, Hernández M, Cravioto MC, Porras HL, Malacara JM, Bermúdez JA. Síndrome de ovario poliquístico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr.* 2006; 14 (1): 7-12.
29. Escobar-Morreale HF. Etiología del síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53 (1): 7-14.
30. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. J Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (2): 492-497.
31. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013; 6: 1-13.
32. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016; 37 (5): 467-520.
33. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015; 36 (5): 487-525.
34. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009; 24 (7): 1548-1555.
35. Welt CK, Carmina E. Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (12): 4629-4638.
36. Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the androgen excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr.* 2013; 162 (5): 937-941.
37. López-Íñiguez A. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med MD.* 2010; 1.2 (6): 11-18.
38. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31 Suppl 2: S8-13; discussion S31-S32.
39. Vargas-Carrillo MA, Sánchez-Buenfil G, Herrera-Polanco J, Vargas-Ancona L. Síndrome de ovarios poliquísticos: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Biomed.* 2003; 14 (3): 191-203.
40. Vivas CA, Castaño-Trujillo P, García-Trujillo G, Ospina-Gutiérrez ML. Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. *Rev CES Med.* 2011; 25 (2): 169-180.
41. Ozdemir S, Ozdemir M, Cörkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89 (2): 199-204.
42. Jiménez-López J, Olloqui-Escalona A, Díez-Álvarez A. El ovario poliquístico y las enfermedades dermatológicas. *Más Dermatol.* 2017; 28: 4-14.
43. de la Jara-Díaz J, Ortega-González C. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Mex Reprod.* 2011; 4 (2): 51-62.
44. Vázquez-Niebla JC, Calero-Ricardo JL, Carías JP, Monteagudo-Peña G. Correspondencia clínica, hormonal y ecográfica en el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2016; 27 (1): 4-17.
45. Hardy TS, Norman RJ. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2013; 78 (8): 751-754.
46. Escobar-Morreale HF, Alpañés-Buesa M, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M. Hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico. *Medicine.* 2012; 11 (15): 895-903.
47. Gutiérrez C, Lozano-Hernández R, Lozano CA, Villavicencio A. Tensión arterial y masa corporal en mujeres infériles con síndrome de ovario poliquístico y su relación con el perfil hormonal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2014; 74 (3): 170-176.
48. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, Hosseini R, Nourbakhsh F, Zolfaghari Z. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 181: 195-199.

49. Yang Y, Qiao J, Li R, Li MZ. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 7. doi: 10.1186/1477-7827-9-7.
50. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 745-763.
51. Capecce E, Pelanda M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016; 53 (3): 106-113.
52. Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, Azizi F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod.* 2010; 25 (7): 1775-1781.
53. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Kim YT, Hur JY et al. Association of insulin resistance with anti-Müllerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72 (1): 26-31.
54. Sahmey S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31 (2): 213-220.
55. Mora-Pérez J, Ibáñez-Hernández L, Paredes-Palma J. C. Prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes con cáncer de mama y diabetes ¿posible factor de riesgo? *Rev Esp Méd Quir* 2012; 17 (4): 266-272.
56. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010; 21 (12): 2303-2308.
57. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20 (5): 748-758.
58. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352 (12): 1223-1236.
59. Stener-Victorin E, Holm G, Janson PO, Gustafson D, Waern M. Acupuncture and physical exercise for affective symptoms and health-related quality of life in polycystic ovary syndrome: secondary analysis from a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2013; 13: 131.
60. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010; 8: 41.
61. Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome—"A riddle wrapped in a mystery inside an enigma". *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (6): 1883-1885.
62. Gómez-Acosta C, Vinaccia-Alpi S, Quiceno-Japcy M. El síndrome de ovario poliquístico: aspectos psicológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015; 80 (4): 341-347.
63. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzik DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (11): 5454-5461.
64. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril.* 2013; 100 (2): 470-477.
65. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010; 16 (4): 347-363.
66. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (12): 4565-4592.
67. Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med.* 2014; 12 (7): 481-486.

Instrucciones para los autores

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio es el órgano oficial de difusión de la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC) y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML). La revista publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informe de casos clínicos, notas de historia, editoriales por invitación, cartas al editor y noticias varias de la FEMPAC y la ALAPAC/ML. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committe of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* se encuentra disponible en www.icmje.org. Una traducción al español de esta versión de las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas se encuentra disponible en: www.medigraphic.com/requisitos

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor. El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al editor de la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, a la dirección electrónica: alberto.zamora@medigraphic.com

Los requisitos se muestran a continuación en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en www.medigraphic.com/patologiaclinica/instrucciones (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La lista de verificación en formato PDF deberá enviarse junto con el manuscrito, también deberá adjuntar la forma de transferencia de derechos de autor. Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la lista de verificación serán rechazados sin ser sometidos a revisión.

ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse en formato electrónico. Los autores deben contar con una copia para su referencia.
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm en cada lado. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas, 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.

- Anote el nombre, dirección y teléfono de tres probables revisores, que no pertenezcan a su grupo de trabajo, a los que se les puede enviar su artículo para ser analizado.

TEXTO

Página de título

- Incluye:

- 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,
- 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto,
- 3) Créditos de cada uno de los autores,
- 4) Institución(es) donde se realizó el trabajo y
- 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.
- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- Manuscrito que no exceda de 10 páginas, dividido en subtítulos que faciliten la lectura.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen y las de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico, la posología

y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.

- Al final de la sección de material y métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- Los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias. Enviar permiso por escrito de las personas que serán citadas por su nombre.

Referencias

- Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados, serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine (NLM)*: disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 4/Mar/13). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.* Ejemplos:

Artículo de publicaciones periódicas:

Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Rev Latinoamer Patol Clin* 2012; 59 (4): 243-250.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cuadros

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada cuadro por sí solo explica su contenido y permite correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- Se consideran como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.

Las imágenes salen en blanco y negro en la versión impresa de la revista. Sin embargo, si las imágenes enviadas son en color, aparecerán así (en color) en la versión electrónica de internet. Si el autor desea que también se publiquen en color en la versión impresa, deberá pagar lo correspondiente de acuerdo con la casa editorial.

Fotografías

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
en color: _____
- Serán de excelente calidad, blanco y negro o en color. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 ppp. Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- Están señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les corresponde.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en la Ley General de Salud (Título Quinto) de México, así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectuó.
- Los experimentos en animales se ajustan a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realizó.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, los derechos de autor serán propiedad de esta revista.

Nombre y firma de todos los autores

Lugar y fecha:

**Bibliotecas e índices que incluyen en su acervo a la
*Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio***

Medigraphic Literatura Biomédica
<http://www.medigraphic.org.mx>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania
<http://ezb.uni-regensburg.de/>

University of Nevada, Reno EU
<http://wx2mz2qh4l.search.serialssolutions.com/?L=WX2MZ2QH4L>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

Universidad de Laussane, Suiza
<http://www2.unil.ch/perunil/>

Biblioteca de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Artes, Hochschule Hannover (HSH), Alemania
<http://www.hs-hannover.de/bibl/literatursuche/medien/elektronische-zeitschriften/index.html>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)
<http://portal.revistas.bvs.br>

Yeungnam University College of Medicine Medical Library, Korea
http://medlib.yu.ac.kr/journal/subdb1.asp?table=totdb&Str=%B1%E2%C5%B8&Field=ncbi_sub

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM.
<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)
<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Max Planck Institute for Comparative Public Law and International Law
http://www.mpli.de/en/pub/library/research-tools/ejl.cfm?fuseaction_ezb=mnotation&colors=3&lang=en¬ation=WW-YZ

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin WZB
<https://www.wzb.eu/de/literatur-daten/bereiche/bibliothek>

Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes, German
<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=SULB&colors=7&lang=de>

Google Académico
<http://scholar.google.com.mx/>

PERIÓDICA: Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (UNAM)
<http://periodica.unam.mx>
Total de registros localizados: 390 (como Revista Mexicana) + 37 (como Revista Latinoamericana)

Ulrich's International Periodicals Directory,
00294860 Ulrichs Accession Number: 0611404XXX

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza
http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

Library of the Carinthia University of Applied Sciences (Austria)
<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?bibid=FHTK&colors=7&lang=en>

Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg, Alemania
<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania
https://www.digibib.net/jumpto?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EBZ_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361

Biblat (Bibliografía Latinoamericana en revistas de investigación científica y social) UNAM
<http://biblat.unam.mx>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil
http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/ Institute of Molecular Biotechnology (IMBA) Electronic Journals Library, Viena, Austria
http://cores.imp.ac.at/max-perutz-library/journals/details/?tx_ezbfe_pi3%5Bjournal_id%5D=15410&cHash=fdad59462ec615fca78fe7904be12aee

Google Books
<http://www.google.com/books?id=IdibHgzyKs8C&lr=&hl=en>

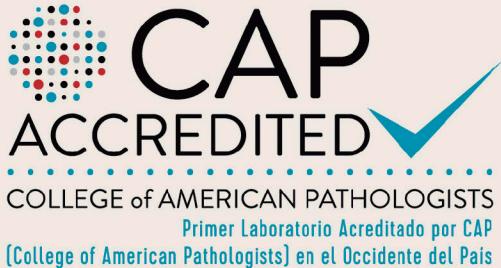


Unidad de
Patología
Clínica

El Laboratorio más confiable

Servicio de Referencia a Laboratorios de todo el País

Procesamiento de pruebas especiales por
la metodología más avanzada



¡COMPARA LA CALIDAD DE NUESTROS SERVICIOS!

Consulte en nuestra página web los resultados de sus pacientes en forma segura, confiable, confidencial y en tiempo real.



Esperamos su visita para que conozca nuestras instalaciones, equipos, sistemas y el departamento de Aseguramiento de Calidad

Laboratorios Centrales:

Av. México 2341 CP 44650, Guadalajara, Jal., México

Laboratorio: Tel. (33) 3669 0310 con 30 líneas

Imagenología: Tel. (33) 3669 0336

Servicio de Referencia: Tel. (33) 3669 0314

lab@upc.com.mx / imagenologia@upc.com.mx

- Agregometría Plaquetaria
- Anatomía Patológica
- Cargas Virales (RT-PCR en Tiempo Real)
- Citología Exfoliativa
- Citometría de Flujo Multiparamétrica
- Contrainmunoelectroforesis
- Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)
- Electroforesis
- Electroquimioluminiscencia
- Ensayo Fluorescente Ligado a Enzimas (ELFA)
- Ensayo Inmunoenzimático Ligado a Enzimas (ELISA)
- Espectrometría de Absorción Atómica (AAS)
- Espectrometría de Masas en Tandem (MS/MS)
- Espectroscopía de Infrarrojo (IR)
- Genotipos de HIV y HCV
- Hibridación In Situ Fluorescente (FISH)
- Inmunodifusión Radial (RID)
- Inmunoensayo Enzimático (EIA)
- Inmunofijación
- Inmunofluorescencia (IIF)
- Nefelometría
- PCR-LCD Array
- PCR-RFLP
- Quimioluminiscencia
- Radioinmunoanálisis (RIA)
- Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Oligonucleótidos de Secuencia Específica (SSO). LABScan (Luminex)
- Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR Tiempo Real) Cualitativo y Cuantitativo
- Técnica de Inmunoensayo Enzimático Multiplicado (EMIT)
- Turbidimetría
- Transcripción Reversa-Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR) Multiplex. Extensión de Iniciadores Objetivo Específico (TSPE) Multiplex. Luminex xMAP.
- Western Blot



www.upc.com.mx



CONGRESO **XUÍX** Nacional Mexicano de Patología Clínica

Dr. Guillermo Rodríguez Magaña

Colegio Médico de Patólogos Clínicos del Estado de Veracruz, A.C.

del 06 al 09 Noviembre

500
Years
VERACRUZ
Puerta de Mar · 1519-2019



Colegio Médico de Patólogos Clínicos
del Estado de Veracruz, A.C.
www.patologosclinicosver.org



CONGRESOS INCENTIVOS
Y CONVENCIONES

