

ISSN 0185-6014

Revista Mexicana de

Patología Clínica

y medicina de laboratorio

Volumen 68, Número 3 | Julio-Septiembre 2021

3

Órgano Oficial:

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

Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)





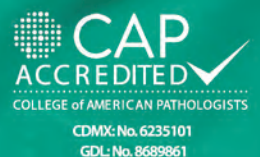
TU CENTRO ANALÍTICO DE RES PAL DO

En Carpormor apoyamos la investigación farmacéutica y clínica de más de 1,300 laboratorios y clientes asociados, a través de nuestras especialidades de laboratorio, que cuentan con un respaldo de certificaciones y acreditaciones nacionales e internacionales.

- Personal altamente calificado
- Amplias opciones de pruebas
- Atención personalizada
- Protocolos de investigación
- Cobertura a nivel nacional



Entidad Mexicana de
Acreditación, A.C.



CDMX: No. 6235101
GDL: No. 8689861



NIVEL 1

Conoce más de nuestros servicios en
carpormor.com.mx

☎ (55) 5140 7600

Alfonso Herrera No. 75 Col. San Rafael, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06470



Contenido / Contents

Editorial

100 Programa Mexicano de Estandarización de Creatinina

Mexican creatinine standardization program

Ruiz Arenas Roberto

Artículos originales / Original articles

102 Distribución de los valores del Ct en la RT-PCR para la variante Ómicron de SARS-CoV-2 al momento del diagnóstico

Distribution of Ct values in RT-PCR for the SARS-CoV-2 Omicron variant at diagnosis

Parra-Ortega Israel, Carbajal-Franco Ebzadrel, Galaviz-Hernández Stephania, Romero-Navarro Benjamín, De la Rosa-Zamboni Daniela, Moreno-Miranda Roberto, Ortega-Riosvelasco Fernando, Pujol-Juan Carlos, López-Moreno Víctor Eduardo, Gamiño-Arroyo Ana Estela, López-Martínez Irma, Barrera-Badillo Gisela, Nieto-Rivera Brenda

107 Identificación de anticuerpos de isotipo IgG asociados a intolerancia alimentaria mediante microarrays

Identification of IgG isotype antibodies associated with food intolerance by microarrays

Guerrero-Carrera César, Ruiz-Argüelles Alejandro, Estrada-Marín Larisa, Parra-Ortega Israel, López-Trujillo Miguel Antonio, Arroyo-Altamirano Adriana Guadalupe, Espinosa-Arreola Maritza, López-Martínez Briceida

113 Diferencias metabólicas entre adolescentes con índice de masa corporal adecuado y con sobrepeso/obesidad

Metabolic differences between adolescents with adequate body mass index and those with overweight/obesity

Rivera-Cisneros Antonio Eugenio, Sánchez-González Jorge Manuel, Murguía Cánovas Gabriela, Vargas Sánchez Gloria, Noriega Muro Itze, Lara Mayorga Yesenia, Fritzler Wolfgang, Portillo Gallo Jorge H, Franco Santillán Rafael

118 Fase preanalítica: «La solución está en nuestras manos»

Pre-analytical phase: «The solution is in our hands»

Sánchez Díaz Jesús Salvador, Monares Zepeda Enrique, Peniche Moguel Karla Gabriela, Martínez Rodríguez Enrique Antonio, Martínez Aguilar Fernando Raúl, Terán Soto Juan Miguel

Artículo de revisión / Review

123 Reconstitución de los linfocitos T y células NK después del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

T cells and NK cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

Parra-Ortega Israel, Gaytán-Morales José Félix, Castorena-Villa Iván, Mier-Cabrera Mónica, López-Martínez Briceida, Ortiz-Navarrete Vianney, Olvera-Gómez Irlanda

Caso clínico / Clinical case

134 *Acinetobacter baumannii* panresistente en paciente post-COVID-19 y comorbilidades

Acinetobacter baumannii with extended resistance in a post-COVID-19 patient

Portillo-Gallo Jorge Horacio, Sánchez-González Jorge Manuel, Velo-Méndez Gerardo, Rivera-Cisneros Antonio E, Ishida-Gutiérrez Cecilia, Franco-Santillán Rafael

Artículo especial / Special article

140 Gestión de la calidad en la complejidad de la atención a la salud del paciente, abordaje inicial del paradigma

Quality management in the complexity of patient health care, initial approach of the paradigm

Sánchez González Jorge Manuel, Dávila Rodríguez Abraham Amiud, Rivera Cisneros Antonio E

Resúmenes / Abstracts

153 Resúmenes de trabajos libres del XXV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio 2021

Abstracts of free papers of the XXV Congress of the Latin American Association of Clinical Pathology and Laboratory Medicine 2021

Revista Mexicana de **Patología Clínica** y medicina de laboratorio

Órgano Oficial de
la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)
y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML)

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.

Doctor en Ciencias de la Salud y Patólogo Clínico. Ex Vicerrector Académico de la Universidad Autónoma de Guadalajara. Expresidente del Colegio de Patólogos Clínicos del Centro de la República. Médico, Patólogo Clínico, Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Academia Nacional de Educación Médica, Capítulo Centro Occidente. Presidente Capítulo Occidente Academia Mexicana de Cirugía. Delegado del IMSS en Guanajuato.

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.

Agrupaciones de Patología Clínica



**Federación Mexicana
de Patología Clínica
(FEMPAC)**

Mesa Directiva 2020-2021

Presidente: Dr. Miguel Ángel Reyes Núñez
Vicepresidente: Dr. Martín López Rodríguez
Secretaria/Tesorerera: Dra. Angelina Aburto Acosta

Agrupaciones integrantes de FEMPAC

Mesas Directivas 2021-2022

Asociación Mexicana de Patología Clínica

Presidente: Dr. Francisco Sánchez Girón
Vicepresidenta: Dra. Gloria Margarita Gutiérrez Reyes
Secretaria: Dra. Dolores Márquez
Tesorero: Dr. Pedro Álvarez

Colegio Poblano de Patología Clínica, A.C.

Presidente: Dr. Alfredo Márquez Melgarejo
Vicepresidenta: Dra. Bernadette Lagunes Yannelli
Secretaria: Dra. Virginia Vital Yep

Sociedad Oaxaqueña de Patología Clínica, A.C.

Presidenta: Dra. Angélica Ortiz Ramírez
Vicepresidenta: Dra. Teresa Ita Andehui Méndez López
Secretario/Tesorero: Dr. Miguel Ángel Reyes Núñez

Colegio Médico de Patólogos Clínicos del Noreste, A.C.

Presidente: Dr. Alberto Castillo Macías
Vicepresidente: Dr. Erik Alejandro Díaz Chuc
Secretaria/Tesorera: Dra. Dalila Marisol Alvarado Navarro

Colegio de Médicos Patólogos Clínicos de Jalisco, A.C.

Presidente: Dr. Guillermo Santoscoy Ascencio
Vicepresidente: Dr. Jorge Ávila Mancilla
Secretaria: Dra. Rosa Magaly Gómez Gutiérrez

Subsecretario: Dr. Jesús Ramón Aguilar

Tesorera: Dra. Viridiana Valdez Toral

Colegio de Patólogos Clínicos del Centro de la República, A.C.

Presidente: Dr. Mario Moreno Pacheco
Vicepresidente: Dr. Carlos Enrique Hernández Ramos
Secretario/Tesorero: Dr. José Luis Hernández Garcilita

Colegio de Médicos Patólogos Clínicos de Veracruz, A.C.

Presidente: Dr. Juan Carlos Corona de los Santos
Vicepresidente: Dr. Salvador Santiesteban González
Tesorera: Dra. Laura Isabell Palma Alaniz

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].



**World Association of
Societies of Pathology &
Laboratory Medicine**

Directiva 2020-2022

Presidente: Roberto Verna (Italia)
Presidente Electo: Walter Alallon (Uruguay)
Secretario/Tesorero: Mariano Bizzarri (Italia)
Presidente pasado: Masami Murakami (Japón)



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

Junta Directiva 2021-2022

Presidenta: Dra. Gabriela Ma. Moreira Corazza (Uruguay)
Presidente Alterno 2022: Dr. Reynaldo Denis de Armes (Cuba)
Secretario Permanente: Dr. José M. Carreón (Bolivia)
Secretaria: Dra. Florencia Sundberg (Uruguay)
Secretaria Alterna: Dra. Raquel Ballesté (Uruguay)
Tesorero: Dr. Pablo López (Uruguay)
Tesorero Alterno: Dr. Mauricio Carbia (Uruguay)

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. Klever Sáenz Flor (Ecuador)
Dr. Armando Moreno de la Cruz (Perú)

Relaciones Industriales:

Dr. Luis Narváez Grijalva (Ecuador)
Dra. Luisane Vieira (Brasil)
Dr. José Luis Hernández Montiel (México)

Planes Futuros:

Dr. Julio Sempértegui Vega (Ecuador)
Dr. Wilson Shcolnik (Brasil)
Dr. Manuel Canseco Álvarez (México)

Actividades Científicas y Educación:

Dra. Rosa Ma. García Escamilla (México)
Dr. Walter Alallón Villero (Uruguay)
Dr. José Luis León Vega (Perú)

Relaciones Internacionales:

Dr. Jesús Alberto Mori Pacheco (Perú)
Dra. Florencia Sundberg Jaume (Uruguay)

Editor de la Revista Mexicana de Patología

Clínica y Medicina de Laboratorio:

Dr. Alberto Zamora Palma (México)

Representante a la WASPALM:

Dr. Nairo Massakazu Sumita (Brasil)

Miembros Adherentes

Representante de la Asociación Bioquímica Argentina:

Dra. Silvia Morilla (Argentina)

Representante de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas:

Dra. Yaniska Franquiz (Venezuela)

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. 04-2013-091711535400-102. Publicación periódica. Permiso de Correos PP09-0478.

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio está indizada 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, pre prensa, impresión y acabado por Graphimedic, SA de CV, Tels: 55 8589-8527 al 32. E-mail: emyc@medigraphic.com. Impresa en México. Coordinación editorial: Dr. José Rosales Jiménez.



www.medigraphic.com/patologiaclinica

**EDITORIAL**

Programa Mexicano de Estandarización de Creatinina

Mexican creatinine standardization program

Ruiz Arenas Roberto*

Las enfermedades crónico-degenerativas representan un grave problema de salud a nivel global; entre otras, diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipertensión arterial sistémica, todas ellas tienen como complicación frecuente la enfermedad renal crónica (ERC).

Se estima que de 8 a 10% de la población mexicana padece esta última en alguna de sus etapas. Al ser detectados en el periodo incipiente de la ERC, los pacientes tienen grandes posibilidades de detener el progreso de la enfermedad mediante tratamiento médico apropiado.

Existen procedimientos confiables para evaluar el filtrado glomerular, pero debido a su complejidad técnica y alto costo no pueden ser utilizados como pruebas de escrutinio. La creatinina sérica es un parámetro de laboratorio que se emplea ampliamente para evaluar la función renal; sin embargo, por diferentes causas sus mediciones en el laboratorio adolecen de la exactitud requerida para garantizar un resultado confiable que le permita al médico ubicar a la persona en alguna de las cinco etapas en que se divide la ERC.

Por lo anterior, desde 2006 el NKDEP (Grupo Americano de Educación en Enfermedad Renal y la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) promovieron la estandarización de las mediciones de creatinina en suero. Posteriormente, en 2009, la misma IFCC convocó a WASPaLM (Asociación Mundial de Sociedades de Patología y Medicina de Laboratorio) a unir esfuerzos de trabajo en diferentes

países para la mencionada estandarización. Es así como se conforma en México la Alianza Mexicana para Prevenir las Enfermedades Crónicas, A.C. (AMPEC).

Aunado a lo anterior, diversos autores a nivel internacional han diseñado ecuaciones (actualmente la más recomendada en adultos es CKD-EPI) con las que se puede calcular con certeza la tasa de filtración glomerular (TFGe), utilizando variables como la creatinina sérica (medida con métodos estandarizados), la edad y género del paciente así como la raza (en caso de ser afroamericano). De tal forma que, salvo en algunas excepciones, ya no se recomiendan las llamadas pruebas de depuración, en las que se requerían recolecciones de orina de 24 horas.

La TFGe es útil para evaluar la función renal, mientras que para valorar el daño renal, las pruebas que actualmente se recomiendan son la albuminuria y la relación albúmina-creatinina (RACU) en una muestra de orina al azar. Mediante esta última y la TFGe, el consorcio *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*¹ ha establecido guías internacionales que permiten ubicar en un sistema de semaforización a las personas en riesgo de ERC.

Para lograr lo anterior en países como México, lo primero que se requiere es emprender un programa nacional de estandarización de creatinina, debido a que su medición exacta es una condición imperativa para la estimación de la TFG. Una vez conseguido lo anterior, los laboratorios clínicos podrían informar en

* Coordinador del Programa Mexicano de Estandarización de Creatinina.

Correspondencia:
Dr. Roberto Ruiz Arenas
E-mail: contacto@ampec.org.mx



Citar como: Ruiz AR. Programa Mexicano de Estandarización de Creatinina. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 100-101. <https://dx.doi.org/10.35366/105025>

forma compulsiva la TFG; en los casos con una TFG por debajo de 60 mL/min/1.73 m² se recomienda complementar con RACU.

La AMPEC tiene como principales objetivos desde la óptica del laboratorio clínico: *la estandarización de creatinina en los laboratorios mexicanos* y, desde la visión de la nefrología: *familiarizar al médico de atención primaria con estos conceptos, lo que le permitirá detectar a las personas en riesgo y canalizarlas oportunamente al especialista*; ambas ópticas confluyen en el objetivo total que es la **prevención** de la ERC, y representan tareas gigantes. Por un lado, existe un número estimado (no hay un censo fidedigno) de 7,500 laboratorios clínicos en México con diversos grados de complejidad y por otro, entre 8,000,000 y 10,000,000 de personas con ERC y sólo alrededor de 1,200 nefrólogos certificados. Sin embargo, ya que estos objetivos se han conseguido en otros países, podemos también alcanzarlos en el nuestro.

De tal forma que a la fecha, la AMPEC ha organizado siete etapas de lo que se ha denominado «Programa Mexicano de Estandarización de Creatinina». La primera de ellas con un grupo piloto de laboratorios clínicos y apoyados por el Canadian External Quality Assessment Laboratory - CEQAL (Vancouver, Canadá) grupo canadiense que participó en la organización del programa en dicho país. A partir de la segunda etapa y hasta la séptima que se está llevando a cabo, se logró una asociación estratégica con el Centro Nacional de Metrología (CENAM), organismo que desde entonces se ha encargado de producir el material de referencia certificado para contar con un analito que, con concentraciones precisas (asignadas) de creatinina, le permita a los laboratorios participantes efectuar las mediciones e informar los resultados al CENAM para conocer si sus mediciones son trazables al método de referencia (IDMS-Espectrometría de Masas con Dilución Isotópica).

Hasta la fecha, los resultados obtenidos^{2,3} demuestran que existe una sobreestimación de creatinina en la mayoría de los laboratorios participantes, lo cual conlleva a un cálculo subestimado de la TFG y la consiguiente categorización inadecuada de las personas, particularmente cuando las concentraciones de creatinina se encuentran en cifras normales altas y que son los casos en los que aún hay mucho que ofrecer a los pacientes. Se observó también que la mayoría de los laboratorios no tienen dificultad en medir las concentraciones elevadas de creatinina (que son los casos en los que el daño renal ya se ha presentado).

Las deficiencias en las mediciones donde se sobreestima la creatinina, pueden ser imputables tanto a los mismos laboratorios (malas prácticas) como al uso de reactivos que no cumplen con la cadena de trazabilidad, o no se informa en los insertos de los fabricantes. A lo anterior debemos sumar que la mayoría de los laboratorios siguen utilizando reactivos colorimétricos basados en la reacción de Jaffé, que son reactivos que tienen baja sensibilidad y especificidad. Por el contrario, los reactivos fundamentados en métodos enzimáticos muestran mucho mejor desempeño, pero tienen el inconveniente de ser más costosos, siendo la razón por la que no son adquiridos en un buen número de laboratorios clínicos tanto públicos como privados.

Un programa de estandarización de esta naturaleza depende de la decidida participación de diversos actores para su adecuado funcionamiento: i) el laboratorio clínico; ii) el médico tratante; iii) el mismo paciente; iv) las empresas fabricantes de reactivos; v) las autoridades de salud; vi) las sociedades de nefrología y vii) las organizaciones de pacientes. De la participación coordinada de todas ellas depende su éxito.

Las erogaciones de recursos económicos que las instituciones de salud, tanto públicas como privadas, destinan a la atención de terapias sustitutivas de los pacientes con ERC en etapas avanzadas son enormes, infinitamente superiores a los recursos que la misma autoridad sanitaria podría destinar para apoyar un programa de prevención como el que aquí se propone, con el beneficio de, a través de la prevención, otorgar una mejor calidad de vida tanto a los pacientes como a sus familiares.

Alianza Mexicana para Prevenir las Enfermedades Crónicas, A.C. (AMPEC).

REFERENCIAS

1. Group KDIGO (KDIGO) CW. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013; 3 (1): 1-150. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
2. Ruiz-Arenas R, Sierra-Amor R, Seccombe D, Raymondo S, Graziani MS, Panteghini M et al. A summary of worldwide national activities in chronic kidney disease (CKD) testing. *EJIFCC*. 2017; 28 (4): 302-314.
3. Gasca-Aragon H, Balderas-Escamilla M, Serrano-Caballero VM, Avila-Calderon MA, Pabello-Poegner AG, Sierra-Amor R et al. Standardization and improvement program for creatinine measurement in human serum. *Accred Qual Assur*. 2019; 24: 3-8.



ARTÍCULO ORIGINAL

Distribución de los valores del Ct en la RT-PCR para la variante Ómicron de SARS-CoV-2 al momento del diagnóstico

Distribution of Ct values in RT-PCR for the SARS-CoV-2 Omicron variant at diagnosis

Parra-Ortega Israel,* Carbajal-Franco Ebzadrel,* Galaviz-Hernández Stephania,* Romero-Navarro Benjamín,‡ De la Rosa-Zamboni Daniela,§ Moreno-Miranda Roberto,¶ Ortega-Riosvelasco Fernando,¶ Pujol-Juan Carlos,¶ López-Moreno Víctor Eduardo,¶ Gamiño-Arroyo Ana Estela,¶ López-Martínez Irma,|| Barrera-Badillo Gisela,** Nieto-Rivera Brenda*

Palabras clave:

Cycle threshold, SARS-CoV-2, prueba molecular.

Keywords:

Cycle threshold, SARS-CoV-2, molecular test.

* Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», CDMX, México.
‡ Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», CDMX, México.

RESUMEN

Introducción: Ante el preocupante surgimiento de la nueva variante del virus SARS-CoV-2 denominada Ómicron, nos dimos a la tarea de describir la información recopilada durante el proceso analítico de la prueba molecular empleada (RT-PCR) para la identificación de SARS-CoV-2 en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (HIMFG) con base en los protocolos de diagnóstico molecular establecidos. **Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo con la información obtenida en el laboratorio clínico del HIMFG durante la actual pandemia, se utilizaron los valores del *cycle threshold* (Ct) del control interno y de los genes virales en los casos positivos a SARS-CoV-2. **Resultados:** La distribución de los valores del Ct en los pacientes pediátricos y adultos de 2020 versus 2021 (Ómicron) es estadísticamente significativa (prueba de la U de Mann-Whitney $p < 0.0001$). **Conclusión:** Con base en las observaciones realizadas podemos concluir que el valor del Ct de los pacientes positivos a SARS-CoV-2 (variante Ómicron) es mucho menor que lo identificado en el año 2020 tanto en pacientes pediátricos como adultos.

ABSTRACT

Introduction: Given the emergence of SARS-CoV-2 variant of concern known as Omicron, we took on the task of describing the information collected within the analytical process of the molecular test (RT-PCR) used in the identification of SARS-CoV-2 in the clinical laboratory of the Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (HIMFG), based on established molecular diagnostic protocols. **Material and methods:** A retrospective analysis was carried out with information obtained in the HIMFG clinical laboratory during the current pandemic, using the values of the cycle threshold (Ct) of the internal control and viral genes in positive SARS-CoV-2 cases. **Results:** Ct values distribution in pediatric and adult patients in 2020 versus 2021 (Omicron) is statistically significant (Mann-Whitney U test $p < 0.0001$). **Conclusion:** Based on our observations we can conclude that the Ct value of SARS-CoV-2 positive patients (Omicron variant) is much lower than that identified in 2020, both in pediatric and adult patients.



Citar como: Parra-Ortega I, Carbajal-Franco E, Galaviz-Hernández S, Romero-Navarro B, De la Rosa-Zamboni D, Moreno-Miranda R et al. Distribución de los valores del Ct en la RT-PCR para la variante Ómicron de SARS-CoV-2 al momento del diagnóstico. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 102-106. <https://dx.doi.org/10.35366/105026>

§ Subdirección de Atención Integral al Paciente, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», CDMX, México.

¶ Departamento de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», CDMX, México.

|| Dirección de Diagnóstico y Referencia, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, CDMX, México.
** Laboratorio de Virus Respiratorios, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, CDMX, México.

Correspondencia:
M en C. Brenda Nieto Rivera
E-mail:
bren.nieto95@gmail.com

Recibido: 31/01/2022
Aceptado: 03/02/2022

INTRODUCCIÓN

El 25 de noviembre de 2021, a casi dos años de la notificación del primer caso de COVID-19, teniendo estimaciones por cerca de 260,000,000 de casos y 5.2 millones de muertes,¹ se alerta sobre una nueva variante de preocupación (VOC, por sus siglas en inglés) del virus SARS-CoV-2, la cual fue denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Ómicron.²

Las variantes del virus SARS-CoV-2 descritas anteriormente (Alfa, Beta y Delta) se asociaron en todo el mundo con oleadas de infecciones. Cada variante ha presentado características distintas con respecto a las anteriores, lo cual hace imperativo el desarrollo de herramientas diagnósticas eficientes que apoyen a los clínicos en la toma de decisiones con la finalidad de contener las complicaciones en los pacientes y, de manera colectiva, cortar la transmisión de la variante circulante.¹⁻⁴

Por lo anterior, y basados en observaciones realizadas con anterioridad,⁵⁻⁷ el objetivo del presente trabajo es describir la información recopilada durante el proceso analítico de la prueba molecular (RT-PCR) utilizada para la identificación de SARS-CoV-2 en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (HIMFG), con base en los protocolos de diagnóstico molecular establecidos y recomendados por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).⁴⁻⁵

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo con datos obtenidos en el laboratorio clínico del HIMFG durante la actual pandemia (23 meses). La información se empleó de la siguiente forma:

1. Se seleccionaron los resultados de 176 pacientes así como de 122 trabajadores de la salud (médicos, enfermeras, personal de apoyo) que fueron diagnosticados en el HIMFG con la infección por SARS-CoV-2 en el periodo de abril a junio de 2020, teniendo un total de 298 resultados positivos que fueron seleccionados como el grupo inicial para la comparación de los valores del *cycle threshold* (Ct) de los genes virales.

2. Posteriormente, se seleccionaron los resultados de 78 pacientes (19 pacientes pediátricos y 54 trabajadores de la salud, médicos, enfermeras, personal de apoyo) que fueron diagnosticados en el HIMFG con la infección de SARS-CoV-2 en el periodo de diciembre de 2021 a enero de 2022, los cuales fueron identificados por secuenciación en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) con la infección de la variante Ómicron. Se documentaron todas las características del ensayo analítico en la detección de SARS-CoV-2 realizado en el HIMFG por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en los diferentes grupos de pacientes.
3. En todos los casos se registraron los valores del *cycle threshold* (Ct) de los genes virales y el control interno (RNasa P). Para el análisis estadístico, la carga viral relativa se estimó únicamente por el valor del Ct del gen *RdRp*.
4. Se realizó un análisis estadístico descriptivo con los datos obtenidos a partir de los ensayos de laboratorio con el sistema informático *GraphPad Prism 6.0* para *Windows*.

RESULTADOS

Los resultados de las 376 pruebas positivas a la presencia de SARS-CoV-2 se describen en la *Figura 1*, donde se hacen evidentes las diferencias en la distribución de los valores de Ct entre los pacientes adultos y pediátricos de 2020 y 2021 (confirmados para la variante Ómicron).

En la *Tabla 1* se muestran los resultados que se obtienen al comparar la distribución de los valores del Ct de los pacientes pediátricos y adultos de 2020 versus 2021, donde se observa que se tiene una distribución distinta y estadísticamente significativa (prueba de la U de Mann-Whitney $p < 0.0001$).

En un estudio previo propusimos la clasificación de la carga viral relativa definiendo un valor a partir del Ct obtenido.⁵ Es así que en este estudio utilizamos nuevamente dichos valores y observamos que si nos apegamos a la clasificación o estimación de la carga viral con base en el Ct de los pacientes (adultos y pediátricos) con la variante Ómicron, no se identifican cargas virales bajas al momento del diagnóstico (*Tabla 2*).

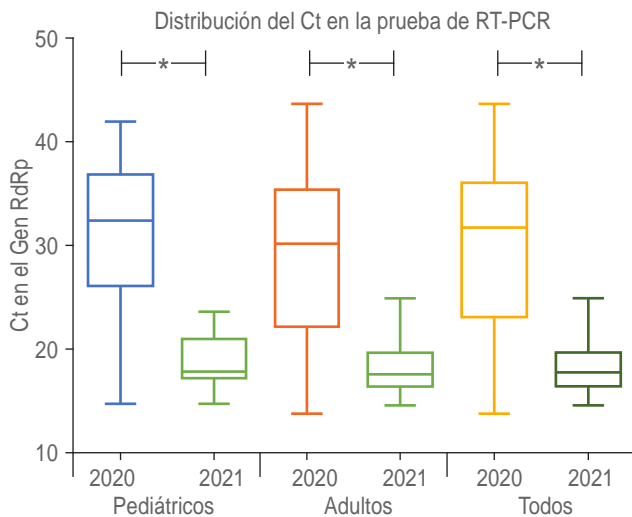


Figura 1: Valor del Ct en la detección de SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos y adultos. Se muestran agrupados en los años 2020 y 2021 (Ómicron).

* Prueba de la U de Mann-Whitney $p < 0.0001$. Ct = cycle threshold.

DISCUSIÓN

En los grupos de pacientes estudiados podemos observar una franca diferencia en los Cts al momento del diagnóstico (pediátricos con una media Ct de 30.7 versus 18.84, y en adultos con una media Ct de 28.86 versus 18.19). Los pacientes portadores de la variante Ómicron fueron los que mayor carga viral presentaron.

Los resultados aquí observados pueden tener varias situaciones biológicas y metodológicas a considerar y que deben enumerarse para que en futuras publicaciones o investigaciones puedan comprenderse de manera eficiente.

Biológicas

1. Los casos estudiados en el año 2020 fueron pacientes con una infección primaria por el virus SARS CoV-2, no así los casos del año 2021, ya que algunos de los pacientes habían presentado un cuadro de infección con anterioridad.
2. Una gran limitante de este trabajo es que las variantes descritas previamente (como en el caso de la variante Delta) no fueron incluidas y comparadas.
3. La aplicación de vacunas a finales de 2020 y durante 2021 ha generado una protección a todos los individuos que la recibieron y en estos momentos se está documentando la eficacia y respuesta inmunitaria que dichas vacunas tienen en los diferentes grupos

de personas. Esto debe considerarse en el análisis de la respuesta inmunológica.

Metodológicas

1. Los kits o estuches de detección utilizados en las diferentes publicaciones pueden afectar los valores del Ct, ya que no todos usan los mismos genes blanco y mucho menos los mismos iniciadores o *primers*.
2. Las condiciones analíticas y los diversos protocolos de extracción y amplificación pueden ser variables que afectan la reproducibilidad de los resultados entre laboratorios y centros de investigación, por tal motivo es indispensable tener condiciones de repetibilidad al realizar o tratar de hacer inferencias basadas en los Cts de las pruebas de SARS-CoV-2.
3. Si bien se han establecido momentos clave para la toma de muestra (hisopado nasofaríngeo) a fin de no afectar la calidad, rendimiento, y sensibilidad analítica, esta variable representa al día de hoy un problema importante en numerosos estudios.

Existen pocos datos aún sobre las características de la variante Ómicron que permitan hacer inferencias con respecto a la transmisibilidad de la nueva variante.⁸ Sin embargo, los primeros análisis de datos realizados en Sudáfrica pusieron en evidencia que la variante Ómicron puede propagarse con mayor facilidad y eficiencia de una persona a otra.⁹ La preocupación por la transmisibilidad de esta variante aumenta a medida que se propaga por todo el mundo, ya que se ha descrito que en diversos países los casos han aumentado drásticamente desde su identificación.¹⁰ La tasa de infección de la variante Ómicron en Sudáfrica está aumentando más rápido que durante las tres oleadas previas, de este modo el 30 de noviembre de 2021 se reportó que el número de casos pasó de 10.3 a 16.5% en dos días. Posteriormente, los días 02 y 03 de diciembre, los casos fueron de 22.4 y 24.3% respectivamente,¹¹ lo cual hace inferir una alta tasa de transmisión que puede llegar a replicarse en diferentes partes del mundo.

Por último, la distribución del Ct al momento del diagnóstico ha sido de gran utilidad en la infección del virus SARS-CoV-2. En algunas publicaciones¹²⁻¹⁴ se ha utilizado el valor del Ct de SARS-CoV-2 al momento del diagnóstico y se ha asociado a la gravedad de la infección, las manifestaciones clínicas y las secuelas después de seis meses de la infección por SARS-CoV-2, de lo que se concluye que la cuantificación temprana de SARS-CoV-2 puede ser un marcador predictivo útil para informar estrategias diferenciales de gestión clínica y asignación de recursos.

Tabla 1: Se describe de manera detallada el comportamiento de los datos entre los pacientes (pediátricos y adultos) del año 2020 y del año 2021 (Ómicron). Se evidencia una diferencia estadísticamente significativa utilizando la prueba U de Mann-Whitney.

	Pediátricos 2020	Pediátricos 2021 (Ómicron)	Adultos 2020	Adultos 2021 (Ómicron)	Todos 2020	Todos 2021 (Ómicron)
Número de datos	176	19	122	54	298	78
Valor mínimo	14.83	14.86	13.92	14.79	13.92	14.79
Percentil 25%	26.32	17.42	22.37	16.56	23.23	16.62
Mediana	32.57	17.84	30.27	17.61	31.9	17.79
Percentil 75%	36.81	20.88	35.46	19.64	36.1	19.56
Valor máximo	41.93	23.56	43.67	24.84	43.67	24.84
Media \pm desviación estándar	30.7 \pm 7.203	18.84 \pm 2.324	28.86 \pm 7.615	18.19 \pm 2.156	29.95 \pm 7.417	18.24 \pm 2.195
Intervalo de confianza al 95% inferior	29.63	17.72	27.49	17.6	29.1	17.75
Intervalo de confianza al 95% superior	31.77	19.96	30.22	18.78	30.79	18.74
Valor de p prueba U de Mann-Whitney	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	

Tabla 2: Distribución de la cantidad de ARN viral al momento del diagnóstico (carga viral relativa) de acuerdo con el tipo de paciente (pediátricos y adultos) en los años 2020 y 2021(Ómicron) diagnosticados en el Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Valor de Ct (utilizado para estimar la cantidad ARN viral)	2020		2021 (Ómicron)	
	Pediátricos n (%)	Adultos n (%)	Pediátricos n (%)	Adultos n(%)
Muy alta (≤ 20)	23 (13.1)	21 (17.2)	14 (17.2)	45.0 (83.3)
Alta (20-24.9)	16 (9.1)	24 (19.7)	5 (26.3)	9.0 (16.7)
Media (25-29.9)	25 (14.2)	16 (13.1)	0 (0)	0 (0)
Baja (> 30)	112 (63.6)	61 (50.0)	0 (0)	0 (0)

ARN = ácido ribonucleico.

www.medigraphic.org.mx

De manera general se han descrito algunas particularidades de la variante Ómicron, es por ello que en el laboratorio clínico es imperativa la documentación de todas y cada una de las características de los ensayos y pacientes. Del mismo modo resulta relevante el conocimiento epidemiológico y el comportamien-

to de la actual pandemia a nivel local, nacional e internacional.

En nuestro caso, podemos concluir que el valor del Ct de los pacientes positivos a la infección por SARS-CoV-2 (variante Ómicron) es mucho menor que lo identificado en el año 2020 tanto en pacientes pediátricos como adultos.

REFERENCIAS

1. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 398 (10317): 2126-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6.
2. WHO. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. 2021. [Accessed Nov 29, 2021] Available in: <https://covid19.who.int/>
3. WHO. Update on omicron. Nov 28, 2021. [Accessed Nov 30, 2021] Available in: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>
4. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Abdool Karim SS, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 397: 952-954.
5. Parra-Ortega I, Carbajal-Franco E, Vilchis-Ordoñez A, Ángeles-Floriano T, Nieto-Rivera B, López-Martínez I et al. Distribución de los valores del Ct en la RT-PCR para SARS-CoV-2 al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos mexicanos. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2020; 67 (4): 176-182.
6. Parra-Ortega I, Vilchis-Ordoñez A, López-Martínez B, Angeles-Floriano T. Analytical recommendations for SARS-CoV-2 identification by RT-PCR in pediatric patients. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021; 78 (3): 171-180.
7. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. 2020; 174 (9): 902-903. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3651.
8. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez SA, Zheng C, Hossain G. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022. doi: 10.1002/jmv.27588.
9. Foxnews. Omicron is better at evading vaccines, new COVID-19 transmissibility data confirms. 2021, [Accessed December 16, 2021] Available in: <https://www.foxnews.com/world/omicron-vaccines-new-covid-transmissibility-data>
10. Shanmugaraj B, Malla A, Khorattanakulchai N, Phoolcharoen W. SARS-CoV-2 omicron variant: could it be another threat? *Journal of Medical Virology*. 2021.
11. Dyer O. Covid-19: South Africa's surge in cases deepens alarm over omicron variant. *BMJ*. 2021; 375: n3013.
12. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F et al. Diagnostic SARS-CoV-2 Cycle threshold value predicts disease severity, survival, and six-month sequelae in COVID-19 symptomatic patients. *Viruses*. 2021; 13: 281.
13. Choudhuri J, Carter J, Nelson R, Skalina K, Osterbur-Badhey M, Johnston A et al. SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality. *PLoS One*. 2020; 15: e0244777.
14. Shah VP, Farah WH, Hill JC, Hassett LC, Binnicker MJ, Yao JD et al. Association between SARS-CoV-2 cycle threshold values and clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8: ofab453.



ARTÍCULO ORIGINAL

Identificación de anticuerpos de isotipo IgG asociados a intolerancia alimentaria mediante microarrays

Identification of IgG isotype antibodies associated with food intolerance by microarrays

Guerrero-Carrera César,^{*,‡} Ruiz-Argüelles Alejandro,^{*} Estrada-Marín Larisa,^{*} Parra-Ortega Israel,^{*,§} López-Trujillo Miguel Antonio,^{*,‡} Arroyo-Altamirano Adriana Guadalupe,^{*,‡} Espinosa-Arreola Maritza,^{*,‡} López-Martínez Briceida^{*,‡}

Palabras clave:

Intolerancia alimentaria, anticuerpos IgG, alergia alimentaria.

Keywords:

Food intolerance, antibodies IgG, food allergy.

* Laboratorios Ruiz y Synlab, México.

‡ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. México.

§ Hospital Infantil de México Federico Gómez. México.

Correspondencia:

Dra. Briceida López-Martínez

Dirección de Enseñanza e Investigación.
Blvd. Díaz Ordaz
Núm. 808,

RESUMEN

Introducción: Las reacciones adversas a alimentos se definen como cualquier respuesta clínicamente anormal que pueda atribuirse a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de algún aditivo que contengan. Mientras que la alergia a los alimentos es mediada por anticuerpos IgE, la intolerancia a los alimentos puede ser de causa metabólica, farmacológica o mediada por anticuerpos de isotipo IgG. En los últimos años se ha evidenciado un aumento de las reacciones adversas a alimentos, posiblemente asociado con los cambios en el estilo de vida producidos en las últimas décadas. Aun cuando esta patología no resulta mortal en la mayoría de los casos, genera una morbilidad considerable y disminuye la calidad de vida de quien la padece, por tal motivo investigamos cuáles son los antígenos causantes de la intolerancia alimentaria mediada por anticuerpos IgG más frecuentes en nuestra población. **Material y métodos:** Analizamos una base de datos de 500 individuos que se realizaron la prueba de intolerancia a los alimentos por medio de un método inmunoenzimático colorimétrico de microarreglos de 221 antígenos para la detección de anticuerpos de isotipo IgG en suero, en laboratorios clínicos de Puebla. **Resultados:** Registramos 500 pacientes, la media de edad fue de 43.1 con un intervalo de cuatro a 97 años; los hombres representaron 42.8% y las mujeres 57.2%, además realizamos una clasificación por grupos etarios, en la que los adultos resultaron con mayor afectación con 61.2% del total de la población. En este estudio los anticuerpos detectados con mayor frecuencia entre los individuos estudiados fueron contra trigo (94.2%), leche de vaca (88.4%), clara de huevo (85.4%), nuez de Sudán (81.6%), levadura de cerveza (79.4%), leche de cabra (68.6%), chícharos (67.8%) y maíz

ABSTRACT

Introduction: Adverse reactions to food are defined as any clinically abnormal response that can be attributed to the ingestion, contact or inhalation of a food, its derivatives or any additive they contain. While food allergy is mediated by IgE antibodies, food intolerance can be metabolic, pharmacological, or mediated by IgG isotype antibodies. In recent years, there has been an increase in adverse reactions to foods, possibly associated with changes in lifestyle produced in recent decades. Even when this pathology is not fatal in most cases, it generates considerable morbidity and decreases the quality of life of those who suffer from it, for this reason we investigated which are the most frequent antigens that cause food intolerance mediated by IgG antibodies in our population. **Material and methods:** We compiled a database of 500 individuals who underwent food intolerance testing using a 221-antigen microarray colorimetric immunoenzymatic method for the detection of IgG isotype antibodies in serum, at clinical laboratories of Puebla. **Results:** We registered 500 patients, the mean age was 43.1 with a range of four to 97 years; men represented 42.8% and women the remaining 57.2%, in addition; we made a classification by age groups, where adults were more affected with 61.2% of the total population. In this study, the most frequently detected antibodies among the individuals studied were against wheat (94.2%), cow's milk (88.4%), egg white (85.4%), Sudan nut (81.6%), brewer's yeast (79.4%), goat milk (68.6%), peas (67.8%), and corn (65.6%). **Analysis of the results:** Our findings suggest that common foods for Mexican consumption, such as wheat, cow's milk, egg whites and corn, could be triggers of certain health disorders that commonly affect our population. According to our data, there



Citar como: Guerrero-Carrera C, Ruiz-Argüelles A, Estrada-Marín L, Parra-Ortega I, López-Trujillo MA, Arroyo-Altamirano AG et al. Identificación de anticuerpos de isotipo IgG asociados a intolerancia alimentaria mediante microarrays. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 107-112. <https://dx.doi.org/10.35366/105027>

Edificio C Puebla,
Anzures,
72530, Puebla,
Puebla.
Tel: 22 2243-8100
Ext. 3218
E-mail: briceida.
lopez@
laboratoriosruiz.com

Recibido: 19/01/2022
Aceptado: 21/02/2022

(65.6%). **Análisis de los resultados:** Nuestros hallazgos sugieren que alimentos comunes para el consumo de los mexicanos como el trigo, la leche de vaca, la clara de huevo y el maíz podrían ser desencadenantes de ciertos trastornos de la salud que aquejan comúnmente a nuestra población. De acuerdo con nuestros datos, parece existir un incremento en la incidencia de la intolerancia alimentaria a medida que incrementa la edad, esta situación podría estar relacionada con la frecuencia de consumo que presenta cada grupo etario, siendo los adultos quienes mostraron mayor afectación, posiblemente por ser un grupo de edad con mayor consumo de diversos alimentos. En nuestro estudio, las intolerancias alimentarias detectadas con más frecuencia en los distintos grupos de estudio tienen en común la presencia de gluten y lactosa. **Conclusiones:** De este trabajo podemos concluir que las intolerancias alimentarias son probablemente un desencadenante importante en la aparición de ciertas enfermedades. La intolerancia a los alimentos mediada por anticuerpos IgG específicos ha implicado en una variedad de trastornos. Su detección puede ayudar a determinar qué intolerancia alimentaria causó la enfermedad, y luego adoptar un método de eliminación del alimento de la dieta y así mejorar el estado de salud de cada individuo.

seems to be an increase in the incidence of intolerances as age increases. This situation could be related to the frequency of consumption in each age group, with adults being the ones who were most affected, possibly because it is a age group with higher consumption of various foods. In our study, the most frequent intolerances detected in the different study groups have in common the presence of gluten and lactose. Conclusions: Food intolerance mediated by specific IgG antibodies has been implicated in a variety of disorders. Its detection can help determine which food intolerance caused the disease, and then adopt a method of eliminating the food from the diet and thus improve the health status of each individual.

INTRODUCCIÓN

El sistema gastrointestinal puede desarrollar como respuesta a una condición nociva síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los responsables de estos síntomas gastrointestinales han sido agentes infecciosos, alteraciones metabólicas e incluso defectos anatómicos.¹

Existen otras condiciones como las reacciones adversas a los alimentos; sin embargo, nuestro conocimiento de la estructura de los alérgenos y antígenos alimentarios y de los mecanismos implicados es escaso.^{2,3}

Las reacciones adversas a alimentos se definen como cualquier respuesta clínicamente anormal que pueda atribuirse a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de algún aditivo que contengan⁴ y se pueden dividir en general en las que tienen una base inmunitaria como las alergias alimentarias, o las que no tienen una base inmunitaria denominadas intolerancias alimentarias.⁵ Mientras que la alergia a los alimentos suele estar mediada por anticuerpos IgE, la intolerancia a los alimentos está mediada por la clase de anticuerpos IgG.⁶

Una reacción adversa es un término genérico utilizado para describir cualquier reacción desfavorable que se presente tras la ingesta, el contacto o la inhalación de un alimento o uno de sus componentes.³

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica propuso en 1995 varias definiciones para las

reacciones adversas a los alimentos en función de los mecanismos fisiopatológicos implicados. De acuerdo con esta clasificación, las reacciones no tóxicas se pueden dividir en alergias alimentarias cuando reconocen mecanismos inmunológicos e intolerancia alimentaria cuando no existen implicaciones inmunológicas;³ sin embargo, recientemente se ha comprobado la existencia de intolerancias alimentarias donde existe implicación inmunológica a partir de la producción de anticuerpos IgG contra determinados alimentos.

Intolerancia alimentaria

Es la respuesta clínica anormal a un alimento en cuyo mecanismo de producción no interviene un mecanismo inmunológico. Sin embargo, existen componentes genéticos o epigenéticos que han originado la predisposición a ello. Dentro de esta categoría se incluyen respuestas de tipo farmacológico, metabólico o de idiosincrasia indeterminada.⁴

La intolerancia alimentaria es más frecuente que las alergias alimentarias, pero por lo general menos peligrosas, cursando la mayoría de las veces con malestar al ingerir el alimento al que se es intolerante, pero que no puede llegar a provocar un choque anafiláctico, por ejemplo, al no estar presente el sistema inmunitario.⁷⁻¹⁰

Los síntomas más frecuentes son diarrea, estreñimiento, flatulencia, náuseas, malestar estomacal, intestino irritable, migraña, asma, trastornos de las articulaciones,

falta de concentración, trastornos de la piel y problemas de peso (exceso/bajo peso).^{3,11-14}

El personal sanitario y los pacientes a menudo confunden la intolerancia alimentaria con la alergia alimentaria, por tal motivo es importante conocer las diferencias entre estas dos etiologías y a través de los estudios de laboratorio se puede obtener información para el abordaje del paciente.¹⁵⁻¹⁷

Se estima que la prevalencia de la intolerancia a los alimentos es de 5-20% de la población general; sin embargo, la verdadera prevalencia de la intolerancia alimentaria sigue siendo desconocida debido a la insuficiencia de datos, y concretamente en México se desconoce dicha información, por consiguiente, es de vital importancia iniciar un camino para la investigación de estos padecimientos en nuestra población.^{6,18}

El objetivo de este estudio fue identificar la frecuencia de los antígenos causantes de intolerancia a alimentos en una muestra de población, a partir de un inmunoensayo de microarreglos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el cual se incluyeron los resultados de individuos que acudieron al Laboratorio Ruiz a realizarse el estudio de intolerancia a alimentos (identificación de la reactividad de IgG a los alimentos) en el periodo de enero de 2018 a agosto de 2019.

La metodología por la cual se determina la reactividad de IgG a los alimentos es el inmunoensayo enzimático colorimétrico de microarreglos.

Metodología analítica: a los pacientes se les tomaron 3 mL de sangre periférica, la cual fue centrifugada a 3,000 rpm, utilizando el suero para la determinación de los anticuerpos contra antígenos alimentarios con el

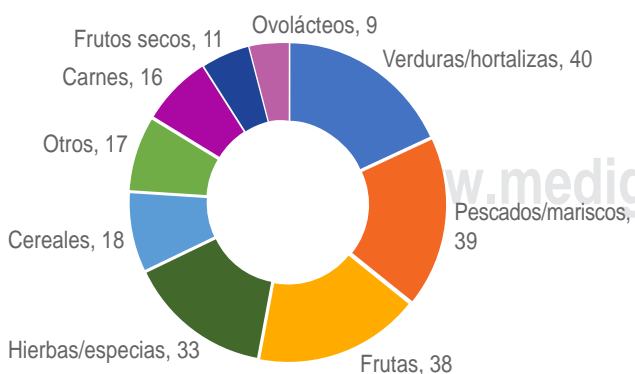


Figura 1: Clasificación por grupos de los antígenos alimentarios.

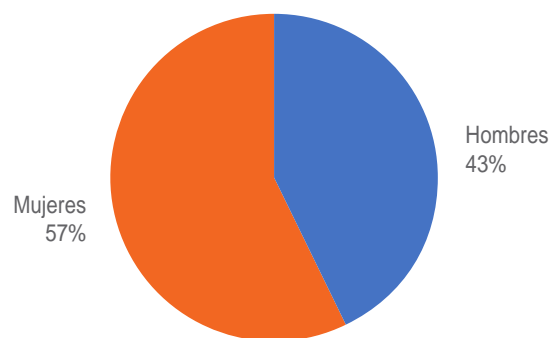


Figura 2: Distribución de individuos con intolerancia alimentaria de acuerdo con el sexo.

Tabla 1: Clasificación por grupos de edad.

	n (%)
Niñez (0 a 9 años)	3 (0.6)
Adolescencia (10 a 14 años)	14 (2.8)
Juventud (15 a 29 años)	105 (21.0)
Adulthood (30 a 64 años)	306 (61.2)
Tercera edad (> 65 años)	72 (14.4)
Media de edad	43 años

inmunoensayo enzimático colorimétrico de microarreglos para la detección de 221 anticuerpos de isotipo IgG. Siguiendo las recomendaciones del fabricante (Genarrayt® Microarray 200+ Food IgG 16pt. Quantitative assay for investigation of IgG-mediated food sensitivity. Product Code: GD201-4).

El tipo de muestreo fue por conveniencia identificando variables como edad, sexo, grado de intolerancia alimentaria IgG a alimentos utilizando la siguiente definición: normal < 24 U/mL; moderado 24-30 U/mL; elevado > 30 U/mL.

Se recolectaron los principales datos de cada individuo así como la positividad de la intolerancia de cada uno de los antígenos alimentarios estudiados ante la presencia de anticuerpos específicos.

Se incluyeron en nuestro análisis 500 individuos que se realizaron la prueba de intolerancia a los alimentos por medio de un inmunoensayo enzimático colorimétrico de microarreglos de 221 antígenos para la detección de anticuerpos de isotipo IgG en suero. Los antígenos alimentarios investigados se encontraron divididos en nueve grupos: ovolácteos (nueve), pescados/mariscos (39), frutas (38), cereales (18), hierbas/especias (33), carnes (16), frutos secos (11), verduras/hortalizas (40), otros (17) (Figura 1).

Se realizó un análisis descriptivo de las frecuencias, además de análisis estadísticos para la correlación entre variables por medio del programa SPSS.

RESULTADOS

Se estudiaron 500 individuos a partir de la detección de anticuerpos de isotipo IgG específicos. La media de edad de los individuos fue de 43.1 con una mediana de 42, intervalo de cuatro a 97 años; los hombres representaron 42.8% (n = 214) y las mujeres el restante 57.2% (n = 286) (Figura 2).

Se realizó una clasificación por grupos etarios donde se obtuvieron las siguientes frecuencias. En la Tabla 1 se muestra que el mayor porcentaje de la población en la que se identificaron las alteraciones fue en el grupo de 30 a 64 años de edad.

Evaluación de los antígenos con mayor producción de anticuerpos

La Figura 3 representa los datos de frecuencia de anticuerpos IgG específicos contra los 20 antígenos alimentarios más frecuentes entre los 500 individuos estudiados.

Los anticuerpos detectados con mayor frecuencia entre los individuos estudiados fueron contra trigo (94.2%), leche de vaca (88.4%), clara de huevo (85.4%),

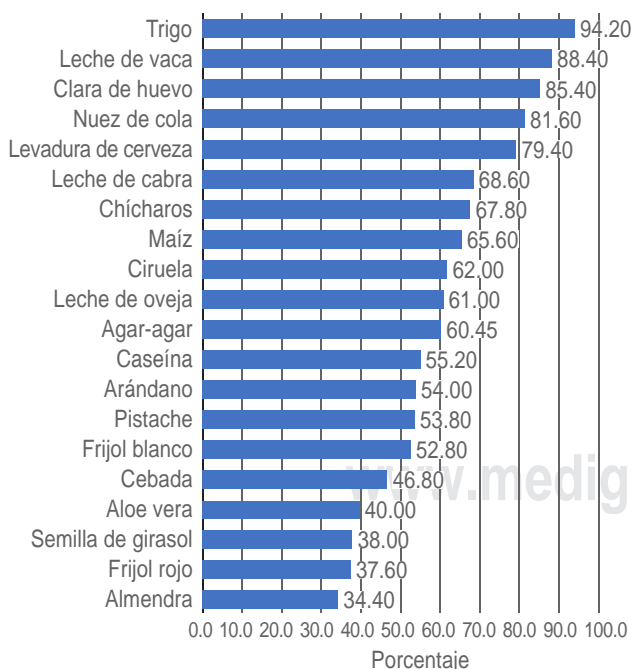


Figura 3: Antígenos alimentarios más frecuentes.

Tabla 2: Características de la población con intolerancia al trigo (N = 500).

	n (%)
Individuos con intolerancia al trigo	471 (94.2)
Mujeres	270 (57.3)
Varones	201 (42.6)
Intolerancia elevada	462 (98.1)
Intolerancia moderada	9 (1.9)

Tabla 3: Grupos de alimentos que presentaron mayor reactividad de antígenos alimentarios.

Grupo	Antígenos alimentarios
Ovolácteos (5)	Caseína Leche de vaca Clara de huevo Leche de cabra Leche de oveja
Frutas (2)	Arándano Ciruela
Cereales (3)	Cebada Maíz Trigo
Hierbas/especias (1)	Aloe vera
Frutos secos (2)	Almendra Pistache
Verduras/hortalizas (3)	Frijol rojo Frijol blanco Chícharos
Otros (4)	Agar-agar Nuez de cola Semilla de girasol Levadura de cerveza

nuez de Sudán (81.6%), levadura de cerveza (79.4%), leche de cabra (68.6%), chícharos (67.8%), maíz (65.6%), ciruela (62%), leche de oveja (61.2%), agar (60.45%), caseína (55.2%), arándano (54%), pistache (53.8%), frijol blanco (52.8%), cebada (46.8%), aloe vera (40%), semilla de girasol (38%), frijol rojo (37.6%) y almendra (34.4%) (Figura 3).

El alimento identificado con más frecuencia en la producción de anticuerpos específicos en nuestra población fue el trigo y se identificaron 471 individuos (94.2%), de los cuales 270 (57.3) fueron mujeres y 201 (42.6%) varones. Es importante mencionar que de la subpoblación identificada, 462 individuos (98.1%) demostraron una producción de anticuerpos elevada y únicamente

Tabla 4: Porcentajes de reactividad a los alimentos por grupos de edad.

Grupos de edad (años)	Trigo	Leche de vaca	Clara de huevo	Nuez de cola	Levadura de cerveza	Leche de cabra	Chícharos	Maíz	Leche de oveja	Caseína
0-9	100	100	100	–	–	100	–	100	100	100
10-14	100	100	93	93	–	79	79	–	–	66
15 a 29	90	86	78	78	73	64	53	55	–	–
30 a 64	92	85	80	74	72	65	60	58	–	–
> 65	93	87	79	76	75	58	52	61	–	–

nueve (1.9%) una producción de anticuerpos moderada (Tabla 2).

De los 20 antígenos alimentarios más frecuentes en nuestra población analizamos la asociación de éstos con el grupo de alimentos al que pertenecen como ovolácteos, frutas, cereales, hierbas y otros (Tabla 3).

La frecuencia de intolerancia alimentaria se consideró según la reactividad a los antígenos alimentarios estudiados, en la Tabla 4 se clasifican por grupos de edad tomando en cuenta los ocho antígenos más frecuentes.

DISCUSIÓN

En Arabia Saudita, Zahid Shakoore y colaboradores seleccionaron 71 pacientes para determinación de anticuerpos IgG específicos de alimentos, y los anticuerpos más frecuentes fueron contra la nuez en 80.3% de los pacientes, seguida de la levadura en 78.9%, el trigo en 77.5%, el frijol rojo en 71.8%, el chícharo en 63.4%, el maíz en 62% y la clara de huevo en 62% de los pacientes.⁶

Otros autores realizaron una correlación entre la intolerancia alimentaria (IA) y las enfermedades autoinmunes, donde se llevó a cabo un estudio observacional y se seleccionaron 100 pacientes con enfermedad autoinmune manifiesta con síntomas claros y anticuerpos autoinmunes en forma de títulos positivos y superiores a 160. Estos pacientes se compararon con 25 pacientes de control sin ninguna autoinmunidad. Claramente se encontró una diferencia en los perfiles de intolerancia alimentaria cuando se compararon pacientes con IA con personas sin IA.

En general, hay una reacción mucho mayor a varios epítomos alimentarios que se puede observar en el nivel de anticuerpos específicos para los epítomos alimentarios. Estos niveles de IgG para anticuerpos alimentarios específicos son significativamente más altos en el grupo de pacientes que en el grupo de control.¹⁹

También podemos ver que algunos epítomos alimentarios provocan una reacción muy pronunciada, mientras

que otros no muestran un aumento del nivel de IgG. Entre los epítomos alimentarios más reactivos se encuentran el trigo, la leche de vaca, la clara de huevo, la nuez, levadura de cerveza, la leche de cabra y el maíz. Casi no se observa reacción de anticuerpos en hierbas y especias, pescados y productos cárnicos, que parecen ser inmunológicamente muy neutrales.

Considerando lo descrito y con base en la respuesta inmunológica clásica, se debe tener mucha cautela al interpretar los resultados, si bien hemos obtenido reactividades al 100% como es el caso del trigo, leche de vaca y clara de huevo, estos resultados deben ser interpretados en conjunto con los datos clínicos y la evolución de los signos y síntomas, pues se ha descrito que con reactividades bajas se han detectado cuadros clínicos más severos.²⁰

CONCLUSIONES

De este trabajo podemos concluir que la intolerancia alimentaria es probablemente un desencadenante importante en la aparición de ciertas enfermedades.

Nuestros hallazgos sugieren que alimentos comunes para el consumo de los mexicanos como el trigo, la leche de vaca, la clara de huevo y el maíz podrían ser desencadenantes de ciertos trastornos de la salud que aquejan comúnmente a nuestra población, siendo los adultos el grupo etario con mayor afectación; sin embargo, estos alimentos parecen ser altamente inmunológicos en los diferentes grupos etarios que estudiamos.

De acuerdo con nuestros datos, parece existir un incremento en la incidencia de intolerancia alimentaria a medida que incrementa la edad, de igual forma, en algunos alimentos su incidencia tuvo leves descensos; esta situación podría estar relacionada con la frecuencia de consumo que presenta cada grupo etario, siendo los adultos quienes mostraron mayor afectación, posiblemente por ser un grupo de edad con mayor consumo de diversos alimentos.

Se ha descrito que las intolerancias pueden ser provocadas por algún aditivo o derivado presente en más de un alimento. En nuestro estudio, las intolerancias alimentarias detectadas con más frecuencia en los distintos grupos de estudio tienen en común la presencia de gluten y lactosa.

La prueba de intolerancia alimentaria es una herramienta muy importante en pacientes con enfermedad de IA, y debe realizarse en cada paciente para adaptar un programa de dieta individual que, si se sigue de manera adecuada, podría aliviar los síntomas y probablemente detener o retrasar la progresión de la enfermedad.

Las mujeres son más propensas a desarrollar intolerancia alimentaria que los hombres.

La intolerancia a los alimentos mediada por anticuerpos IgG específicos se ha implicado en una variedad de trastornos.⁶ Su detección puede ayudar a determinar qué tipo de intolerancia alimentaria causó la enfermedad, y luego adoptar un método de ayuno o dieta para evitar comer alimentos inadecuados y dañar continuamente al organismo, manteniendo así una buena salud.²¹

REFERENCIAS

1. Maruy Saito A. Alergia e intolerancia alimentaria, manifestaciones gastrointestinales. *Rev Peru Pediatr.* 2007; 60 (2): 111-117. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rpp/v60n2/pdf/a07v60n2.pdf>
2. Justiz Vaillant AA, Zito PM. Hypersensitivity reactions, immediate. *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2018.
3. Zugasti Murillo A. Intolerancia alimentaria. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56 (5): 241-250.
4. Ruiz Sánchez JG, Palma Milla S, Pelegrina Cortés B, López Plaza B, Bermejo López LM, Gómez Candela C. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp.* 2018; 35 (spe4): 102-108.
5. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41 (1): 3-25.
6. Shakoor Z, AlFaiqi A, AlAmro B, AlTawil LN, AlOhalry RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med.* 2016; 36 (6): 386-390.
7. Food In Tolerance | Synergy Medical Systems [Internet]. [cited 2021 Apr 29]. Available in: <http://www.synergymedsys.com/Food-In-Tolerance.html>
8. Audicana Berasategui MT. Alergia alimentaria y reacciones adversas a alimentos. Disponible en: <http://33gusmp.pbworks.com/f/alergiaalimentaria.pdf>
9. Popa V, Nagy SM Jr. Immediate hypersensitivity in adults with IgG deficiency and recurrent respiratory infections. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82 (6): 567-573.
10. Fab R, Figura RF. Información general Análisis de alergias alimentarias IgG con Candida Lugar donde se enlazan los antígenos Estructura de la inmunoglobulina ES ESPAÑOL.
11. Sullivan PB. Food allergy and food intolerance in childhood. *Indian J Pediatr.* 1999; 66 (1 Suppl): S37-S45.
12. Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Fisiopatología de la alergia alimentaria. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67 (1): 34-53.
13. EUROLINE-FOOD. EUROLINE-FOOD Profile 108 (IgG). Available in: http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=233
14. Kirchhofer Cañellas P. Reacciones adversas a los alimentos: intolerancias versus alergias, aplicación de las técnicas moleculares para su diagnóstico y valoración de la utilidad clínica de los test de sensibilidad alimentaria [Internet]. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/149968/Kirchhofer_Cañellas_Pilar.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019; 68 (11): 2080-2091.
16. Zar S, Kumar D, Kumar D. Role of food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Minerva Med.* 2002; 93 (5): 403-412.
17. Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatr Int Child Health.* 2019; 39 (1): 32-40.
18. Master Diagnóstica. Genarrayt® Microarray 200+ Food IgG 64pt. Available in: <http://www.masterdiagnostica.com.br/produto/genarrayt-microarray-200-food-igg>
19. Coucke F. Food intolerance in patients with manifest autoimmunity. *Observational study.* *Autoimmun Rev.* 2018; 17 (11): 1078-1080.
20. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (6 Suppl): S1-S58.
21. Lin S, Yang X, Xing Y, Wang X, Li Y. The clinical application value of multiple combination food intolerance testing. *Iran J Public Health.* 2019; 48 (6): 1068-1073.



ARTÍCULO ORIGINAL

Diferencias metabólicas entre adolescentes con índice de masa corporal adecuado y con sobrepeso/obesidad

Metabolic differences between adolescents with adequate body mass index and those with overweight/obesity

Rivera-Cisneros Antonio Eugenio,* Sánchez-González Jorge Manuel,†
Murguía Cánovas Gabriela,* Vargas Sánchez Gloria,*
Noriega Muro Itze,* Lara Mayorga Yesenia,* Fritzier Wolfgang,*
Portillo Gallo Jorge H,§ Franco Santillán Rafael¶

Palabras clave:

Sobrepeso, obesidad, futbolistas adolescentes, alteraciones metabólicas, evaluación médico-deportiva.

Keywords:

Overweight, obesity, adolescent soccer players, metabolic disorders, medical-sports evaluation.

* Universidad del Fútbol y Deporte. Pachuca, Hidalgo.
† Instituto Nacional del Aprendizaje de Habilidades para la Investigación de las Ciencias (INHIAC). Zapopan, Jalisco.
§ Laboratorio Clínico del Hospital Star Médica Chihuahua, Chihuahua.
¶ Instituto NIDIAC. Durango, Durango.

Correspondencia:

Antonio Eugenio Rivera-Cisneros
E-mail: antonio.rivera@ufd.mx / antonio.rivera.academico@gmail.com

Recibido: 04/02/2022
Aceptado: 17/02/2022

**RESUMEN**

Introducción: La práctica de la actividad física en su modalidad deportiva es deseable entre la población infantil y juvenil. El objetivo del presente trabajo fue identificar las diferencias en los niveles metabólicos sanguíneos entre varones con masa corporal adecuada y sobrepeso. **Material y métodos:** Participaron 74 adolescentes varones con peso normal y 72 con sobrepeso de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC). Los participantes se asignaron a dos grupos: el grupo I (G1) con participantes con un IMC = 20 a 25 (kg/m²) y el grupo II (GII) con IMC > 25 (kg/m²). En todos los casos se midió la dimensión corporal y se analizaron los biomarcadores: glucosa (Gluc), colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y lipoproteínas de alta (HDL-C), baja (LDL-C) y muy baja densidad (VLDL-C). **Resultados:** El peso corporal (G1 = 58.93 ± 7.82 vs el GII 75.7 ± 14.10 kg), el índice de masa corporal (kg/m²) (G1 = 21.80 ± 1.81 vs GII = 29.08 ± 4.07), los niveles de glucosa (mmol/L) (G1 = 4.70 ± 0.28 vs GII = 4.97 ± 0.41), los TG (mmol/L) (G1 = 1.09 ± 0.39 vs GII = 1.24 ± 0.38) y VLDL-C (mmol/L) (G1 = 0.46 ± 0.10 vs GII = 0.52 ± 0.2) fueron mayores en el grupo con sobrepeso/obesidad (p < 0.05). Se efectuó un análisis de variancia de una vía para valorar la diferencia entre grupos, con alfa al 95%. **Conclusión:** Se considera necesario incluir estudios que valoren el estado metabólico de los participantes en actividades deportivas, particularmente en adolescentes con peso elevado (IMC > 25 kg/m²).

ABSTRACT

Introduction: The practice of physical activity in its sports modality is desirable among the child and youth population. The objective of this study was to identify the differences in blood metabolic levels between men with adequate body mass and overweight. **Material and methods:** Participants were 74 male adolescents with normal weight and 72 with overweight according to their body mass index (BMI). The participants were assigned to two groups: group I (G1) with participants with a BMI = 20 to 25 (kg/m²) and group II (GII) with BMI > 25 (kg/m²). In all cases, body dimension was measured, and analyzed the biomarkers: glucose (Gluc), total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and high (HDL-C), low (LDL-C) and very low density (VLDL-C) lipoproteins. **Results:** The body weight (G1 = 58.93 ± 7.82 vs GII = 75.7 ± 14.10 kg), the body mass index (G1 = 21.80 ± 1.81 vs GII = 29.08 ± 4.07), Gluc levels (mmol/L) (G1 = 4.70 ± 0.28 vs GII = 4.97 ± 0.41), TG (mmol/L) (G1 = 1.09 ± 0.39 vs GII = 1.24 ± 0.38) and VLDL-C (mmol/L) (G1 = 0.46 ± 0.10 vs GII = 0.52 ± 0.2), were higher in the overweight/obese group (p < 0.05). A one-way analysis of variance was performed to assess the difference between groups, with alpha at 95%. **Conclusion:** It is considered necessary to include studies that assess the metabolic status of participants in sports activities, particularly in adolescents with high weight (BMI > 25 kg/m²).

Citar como: Rivera-Cisneros AE, Sánchez-González JM, Murguía CG, Vargas SG, Noriega MI, Lara MY et al. Diferencias metabólicas entre adolescentes con índice de masa corporal adecuado y con sobrepeso/obesidad. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 113-117. <https://dx.doi.org/10.35366/105028>

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública cada vez más importante en el mundo occidental y su prevalencia está aumentando en adolescentes. En México, desde el año 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes ha escalado en la última década a cifras mayores de 33.6%. Esta prevalencia es hoy una carga significativa que incide negativamente en la morbimortalidad, la suma de comorbilidades repercute en los años de vida saludables e incrementa la carga y los costos a los sistemas de salud.^{1,2} Se asocia con inflamación metabólica de bajo grado, atribuido al aumento de la producción de proteínas proinflamatorias a través de citoquinas por grasa abdominal y se considera un factor de riesgo potencial para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión, entre otros.³

El ejercicio físico genera también proteínas proinflamatorias cuya duración es de corta duración con retorno a la normalidad generalmente a las 48 horas. No obstante, la presencia de estos factores, cuando no se controlan, pueden generar a largo plazo alteraciones de la salud, incluyendo la muerte súbita.⁴

Diversos estudios han demostrado que niveles elevados de glucemia y lípidos séricos son frecuentemente encontrados en adolescentes con sobrepeso y obesidad en comparación con sus contrapartes con peso acorde al índice de masa corporal (IMC) para su edad y desarrollo.^{5,6} Estos resultados demuestran una asociación positiva entre sobrepeso/obesidad y marcadores de inflamación, estrés oxidativo, mayor resistencia a la insulina, así como un mayor riesgo cardiovascular. Estos resultados se han encontrado en estudios epidemiológicos desde hace una década.⁶⁻⁸

En un estudio del año 2012⁸ se encontró alta prevalencia de sobrepeso/obesidad y comorbilidades entre la población mexicana, incluyendo a la población joven. En la estadística publicada por la ENSANUT 2020, con los datos de 2018, se identificó que, en habitantes de poblaciones y áreas específicas de entre 12 y 19 años, los hombres presentaron 21% de obesidad y las mujeres 27% de sobrepeso.^{8,9}

De manera adicional, la encuesta modular de práctica deportiva y ejercicio físico (MOPRADEF) del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), que levanta datos anuales estratificados desde 2013 y que permite conocer los patrones de actividad física en la población mexicana, indicó que seis de cada 10 mexicanos no practican ninguna actividad física y quienes lo hacen, en su mayoría, no lo realizan siguiendo los criterios

específicos de: tipo, frecuencia, intensidad, duración y volumen, que son los que permiten efectos benéficos en la salud.¹⁰

Por ello, es comprensible que los participantes en programas habituales de actividad física, así como la población en general, presenten potenciales alteraciones metabólicas, particularmente en la glucemia y lípidos séricos, lo cual se hace más evidente en los ejercitantes con sobrepeso/obesidad. Bajo esta condición, generar estados proinflamatorios sostenidos, particularmente en esfuerzos intensos como es la práctica del fútbol soccer, significan un riesgo.¹¹

A pesar de su importancia, se reconoce la falta de mayores estudios que permitan identificar el riesgo cardiovascular y metabólico de los deportistas y ejercitantes regulares en general, así como valores de referencia, particularmente en el fútbol soccer, que sin duda es el deporte más practicado en México y a nivel mundial. El propósito del presente trabajo fue comparar los niveles de glucemia y lípidos séricos en adolescentes practicantes de fútbol soccer de forma regular estandarizada y relacionarlos con el índice de masa corporal (IMC) e ir estableciendo valores de referencia para la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue de tipo observacional, prospectivo, transversal y comparativo entre dos grupos, perteneciente a la escuela del Club Deportivo Fútbol León, en conjunto con la entidad municipal del deporte de la ciudad de León, unos con peso adecuado y otros con sobrepeso de acuerdo al punto de corte de Cole.¹²

Participaron 74 adolescentes con peso normal y 72 con sobrepeso/obesidad, con edades promedio de 16 años (*Tabla 1*), pertenecientes a la escuela de iniciación deportiva mencionada y quienes aceptaron el consentimiento informado o el asentimiento de participación por parte de padres o tutores. Los participantes se asignaron a dos grupos: el grupo I formado por participantes con un peso adecuado e IMC entre 20-25 (kg/m²) y el grupo II considerados con sobrepeso/obesidad, con un IMC > 25 (kg/m²).

Los criterios de inclusión fueron etapa 5 de la escala de Tanner;¹³ sin antecedentes de enfermedades renales, hormonales, desequilibrio hídrico, terapia con esteroides u hormona de crecimiento y sin evidencia de ninguna infección aguda.

En la visita inicial, a todos los participantes se les efectuó una historia clínica y exploración física, se les tomó una muestra de sangre (acorde a los procedimien-

tos estándar) de la vena cefálica o basílica con ayuno de 8 a 10 horas y sin haber practicado ninguna actividad física 24 horas antes. El suero/plasma se procesó (conforme a los procedimientos del laboratorio) el mismo día para analizar: glucosa (Gluc), triglicéridos (TG), colesterol total (CT), lipoproteínas de alta (HDL-C) y baja densidad (LDL-C). El valor de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) se calculó con la fórmula de Friedewald ($VLDL-C = TG/2.2$). El coeficiente de variación de las determinaciones intraensayo fue menor de 4% de acuerdo con los valores propuestos por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP).¹⁴ En esa sesión se midió el peso (kg) y la estatura (m) y se calculó el índice de masa corporal ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$).

En ambos grupos, el tipo de entrenamiento fue mixto (aeróbico y anaeróbico), con cargas de entrenamiento basados en la intensidad del ejercicio.¹⁰ Se programaron sesiones: dos de intensidad alta con al menos un día de intervalo y dos días de intensidad moderada, correspondientes a entrenamiento aeróbico, por debajo de 80% de su máxima intensidad. Los ejercicios complementarios fueron de flexibilidad y habilidades técnicas y tácticas. Tuvieron un día de descanso a la semana y juego (partido) habitualmente los fines de semana. La duración total de la práctica deportiva fue de 90 a 120 minutos. Se les brindó orientación nutricional y se aplicó la encuesta.

Los resultados se capturaron en una base de datos y fueron procesadas con el programa Statistica 7 software (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA), analizando medidas de

tendencia central como la media y desviación estándar. Se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov para probar la distribución de normalidad de los datos. Diferencias entre los grupos fueron analizadas por la prueba t de Student y se realizó también análisis de variancia con *post hoc* de Tukey y Newman-Keuls en todas las variables significativas. Se efectuó un coeficiente de correlación de Pearson entre el IMC y todas las variables metabólicas. El nivel de significancia estadística se estableció a un alfa de 95%.

RESULTADOS

La *Tabla 1* muestra las características clínicas de los participantes. El peso, la cintura, el índice de masa corporal, la Gluc, los TG y las VLDL-C fueron mayores en los participantes con sobrepeso.

Los valores de HDL-C y LDL-C no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. El IMC estuvo positivamente correlacionado con los TG ($r = 0.33$; $p < 0.05$) y las VLDL-C ($r = 0.34$; $p < 0.05$). La correlación fue mayor entre la medida de la cintura con los TG ($r = 0.42$; $p < 0.05$) y con las VLDL-C ($r = 0.43$; $p < 0.05$).

En cuanto a la encuesta de orientación nutricional se encontró que 80% de los participantes no manifestaron seguir una dieta prescrita. Los datos sobre el contenido de alimentación indicaron que consumían globalmente entre 2,200 y 2,600 kcal, con una distribución de 55% de hidratos de carbono, 30% de grasas y 15% de proteínas. Frecuentemente no comían bajo un horario regular por tener actividades escolares simultáneas.

Tabla 1: Características antropométricas y metabólicas de los participantes.

Variable	Grupo I Peso adecuado	Grupo II Sobrepeso/obesidad	p
Edad (años)	16.01 ± 02.51	16.00 ± 02.80	0.810
Peso (kg)	58.93 ± 07.82	75.70 ± 14.10	0.001
Estatura (cm)	164.12 ± 00.08	163.10 ± 00.07	0.390
Cintura (cm)	78.11 ± 09.51	84.11 ± 11.20	0.001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	21.80 ± 01.81	29.08 ± 04.07	0.001
Glucosa (mmol/L)	4.70 ± 00.28	4.97 ± 0.41	0.010
Colesterol total (mmol/L)	3.9 ± 0.6	3.70 ± 0.7	0.180
Triglicéridos (mmol/L)	1.09 ± 00.39	1.24 ± 0.38	0.030
HDL-C (mmol/L)	1.69 ± 0.18	1.65 ± 0.22	0.200
LDL-C (mmol/L)	1.70 ± 0.52	1.80 ± 1.62	0.660
VLDL-C (mmol/L)	0.46 ± 0.10	0.52 ± 0.20	0.010

Abreviaturas, por sus siglas en inglés: HDL-C = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C = lipoproteínas de baja densidad; VLDL-C = lipoproteínas de muy baja densidad.

DISCUSIÓN

Los niveles de glucosa y triglicéridos presentaron mayores valores en el GII de sobrepeso/obesidad ($p < 0.05$), resultados acordes con otros estudios de practicantes de actividad física de su edad. Los participantes con sobrepeso manifestaron valores de VLDL-C mayores hasta 28%, datos que también son consistentes con estudios similares.^{5,15,16} La diferencia de peso entre ambos grupos fue cercano a los 18 kg y el diámetro de la cintura fue mayor en 6 centímetros, lo cual se asoció con un IMC superior. Estos hallazgos son similares con otros autores mexicanos que han demostrado que las principales dislipidemias encontradas en niños y jóvenes mexicanos corresponden a la hipertrigliceridemia y se asocia con niveles no ideales de glucemia. Esta condición parece reproducirse en ejercitantes que no vigilan su peso corporal y su alimentación.^{16,17}

Es notorio que en niños mexicoamericanos se han encontrado valores elevados de glucosa sanguínea además de colesterol. Diferentes autores lo atribuyen al tipo de alimentación de aquellos que viven en Norteamérica a diferencia de los residentes en México, en quienes la alimentación no proviene fundamentalmente de productos refinados.¹⁸⁻²⁰

Por otra parte, se encontró correlación significativa y positiva entre el IMC y el diámetro de cintura con los niveles de glucosa y triglicéridos. Vázquez y Salinas-Martínez^{19,20} encontraron mayores niveles de insulina y alteraciones en el metabolismo de los azúcares en la transformación hepática de los triglicéridos en el hígado y en tejidos periféricos, particularmente en las personas con mayor grasa abdominal. Si bien el ejercicio favorece el consumo de glucosa y de ácidos grasos libres en una actividad deportiva, así como el glicerol, la deficiente alimentación que los jugadores presentan, derivado de la falta de cultura alimentaria y costumbres, les hace cometer errores en el contenido, tipo e ingesta de sus alimentos.

El estudio de Hidalgo y Terán²¹ fortalece el conocimiento de que los jugadores de soccer de diferentes edades, particularmente en su etapa infantil y juvenil, afecta de manera trascendente el riesgo cardiometabólico, que se encuentra asociado al tipo de alimentación, de lo cual se destaca un desbalance entre el gasto de energía producido por el entrenamiento deportivo y la ingesta de alimentos.

Deberán efectuarse en el futuro estudios que incluyan la determinación programada de biomarcadores químicos, dirigidos a encontrar la asociación en el balance de energía y su asociación con el sobrepeso/obesidad y alteraciones metabólicas, para asegurar la salud me-

tabólica de los jugadores y ejercitantes recreacionales, particularmente desde etapas tempranas de la vida. En el mismo estudio,²¹ los autores también señalan que otras investigaciones demuestran que el ejercitante, en particular el jugador de soccer, ingiere mayor cantidad de proteínas en la dieta habitual con la intención de aumentar su masa muscular.

Lamentablemente los estudios de laboratorio e ingestas de alimentos no se consideran dentro de un examen de preparticipación deportiva en niños y adolescentes para permitir contar con una evaluación integral del deportista. El examen debe incluir, además de identificar sus antecedentes clínicos, exploración antropométrica detallada, estudios de función cardiovascular y la caracterización de variables hemáticas necesarias y acordes con su condición, así como la asociación o no de factores heredofamiliares que permitan identificar su riesgo metabólico.

CONCLUSIÓN

Los datos del presente reporte destacan la necesidad de contar con valores de referencia en las diferentes disciplinas y edades, además de incluir los estudios que valoren el estado metabólico de los participantes en actividades deportivas, particularmente en adolescentes con sobrepeso y obesidad. Esto podrá prevenir que en etapas posteriores de la vida se presente mayor riesgo de padecer enfermedades cardíacas y metabólicas y coadyuvar a evitar el riesgo de estados proinflamatorios y una práctica segura del deporte.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity. Geneva: WHO; 2020. Available in: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
2. Rivera-Dommarco J, Colchero A, Fuentes M, Aguilar-Salinas C, Hernández-Licona G, Barquera S et al. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018. Disponible en: <https://www.slaninternacional.org/publicaciones/docs/LaObesidadenMexico.pdf>
3. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011; 121 (6): 2111-2117.
4. Christensen DL, Espino D, Infante-Ramírez R, Cervantes-Borunda MS, Hernández-Torres RP, Rivera-Cisneros AE et al. Transient cardiac dysfunction but elevated cardiac and kidney biomarkers 24 h following an ultra-distance running event in Mexican Tarahumara. *Extrem Physiol Med.* 2017; 6: 3. doi: 10.1186/s13728-017-0057-5.
5. Sebeková K, Somoza V, Jarcusková M, Heidland A, Podracká L. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int J Pediatr Obes.* 2009; 4 (2): 112-118.

6. Accacha S, Rosenfeld W, Jacobson A, Michel L, Schnurr FJ, Shelov S et al. Plasma advanced glycation end products (AGEs), receptors for AGEs and their correlation with inflammatory markers in middle school-age children. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80 (5): 318-327.
7. Rowisha M, El-Batch M, El Shikh T, El Melegy S, Aly H. Soluble receptor and gene polymorphism for AGE: relationship with obesity and cardiovascular risks. *Pediatr Res*. 2016; 80 (1): 67-71.
8. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L et al. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
9. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes para los municipios de México 2018. Estimación para áreas pequeñas. 2020. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/investigacion/pohd/2018/doc/a_peq_2018_nota_met.pdf
10. INEGI. Módulo de Práctica Deportiva y Ejercicio Físico (MOPRADEF) 2019 y 2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/>
11. Rivera-Cisneros AE, Sánchez-González JM, Reinoso Vázquez V, Fritzier W, Martínez-Vega KR, Vargas-Sánchez G. Niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa y deshidrogenasa láctica en jugadores profesionales de fútbol. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2021; 68 (1): 4-10.
12. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320 (7244): 1240-1243.
13. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Springfield: Thomas, Springfield, Illinois; 1962.
14. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*. 1993; 269 (23): 3015-3023.
15. Accacha S, Rosenfeld W, Jacobson A, Michel L, Schnurr FJ, Shelov S et al. Plasma advanced glycation end products (AGEs), receptors for AGEs and their correlation with inflammatory markers in middle school-age children. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80 (5): 318-327.
16. Mastroeni SS, Mastroeni MF, Goncalves Mde C, Debortoli G, da Silva NN, Bernal RT et al. Cardiometabolic risk markers of normal weight and excess body weight in Brazilian adolescents. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41 (6): 659-665.
17. Escobedo-de la Peña J, De Jesús-Pérez R, Schargrodsky H, Champagne B. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. *Gac Med Mex*. 2014; 150 (2): 128-136.
18. Ramírez GMM, Núñez PAB, Velázquez MH, Tejeda KOA, Cortés BB, Parra IA et al. Alteraciones cardiovasculares en una población infantil y su relación con trastornos metabólicos y antropométricos. *Rev Esp Med Quir*. 2011; 16 (4): 199-207.
19. Vázquez CC, Salinas OS, Gómez DRA, Rosso JMM, Jiménez VM, Argüero SR. What is the insulin level in a Mexican people with normal body mass index? *Rev Endocrinol Nutr*. 2003; 11 (1): 22-27.
20. Salinas-Martínez AM, Hernández-Herrera RJ, Mathiew-Quirós A, González-Guajardo EE. Obesidad central única y combinada con sobrepeso/obesidad en preescolares mexicanos. *ALAN*. 2012; 62 (4): 331-338.
21. Hidalgo y Teran Elizondo R, Martín Bermudo FM, Peñaloza Mendez R, Berná Amorós G, Lara Padilla E, Berral de la Rosa FJ. Nutritional intake and nutritional status in elite Mexican teenagers soccer players of different ages. *Nutr Hosp*. 2015; 32 (4): 1735-1743. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.8788.

Conflicto de intereses: El investigador principal y los participantes declararon no tener conflicto de intereses durante el desarrollo del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este estudio los datos fueron disociados de los pacientes, lo que impide su identificación, así como la obtención del consentimiento.

ARTÍCULO ORIGINAL

Fase preanalítica: «La solución está en nuestras manos»

Pre-analytical phase: «The solution is in our hands»

Sánchez Díaz Jesús Salvador,* Monares Zepeda Enrique,†
Peniche Moguel Karla Gabriela,* Martínez Rodríguez Enrique Antonio,§
Martínez Aguilar Fernando Raúl,* Terán Soto Juan Miguel¶

Palabras clave:

Fase preanalítica, fase analítica, fase postanalítica.

Keywords:

Preanalytical phase, analytical phase, postanalytical phase.

* Departamento de Medicina Crítica, Hospital de Especialidades No. 14, IMSS, Unidad Médica de Alta Especialidad 189. Veracruz, México.
† Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.
§ Departamento de Anestesiología, Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.
¶ Departamento de Anestesiología, Centro de Alta Especialidad «Dr. Rafael Lucio». Xalapa, México.

Correspondencia:

Enrique Monares Zepeda

E-mail: enrique_monares@hotmail.com

Recibido: 06/10/2021
Aceptado: 15/01/2022

**RESUMEN**

La fase preanalítica de la gasometría es la etapa en la cual se preparan los insumos, se toma y se transporta la muestra para su análisis (fase analítica) e interpretación (fase postanalítica). En los llamados «errores de laboratorio» una fracción significativa ocurre fuera del mismo. Del 100% de los errores que ocurren en los estudios de laboratorio, la fase preanalítica ocupa 75%, la analítica 4% y la postanalítica 21%. La fase preanalítica se caracteriza por cuatro pasos: 1) preparación, 2) toma de la muestra, 3) almacenamiento de la muestra y 4) transporte de la muestra, cada uno propenso a múltiples errores, debido a su «obviedad». La fase preanalítica es la más susceptible a presentar errores, los cuales se traducen en tiempo y dinero para las instituciones. Pero lo más importante es que estos errores ocasionan «molestias», complicaciones o acciones terapéuticas equivocadas en los pacientes.

ABSTRACT

The preanalytical phase of blood gas analysis is the stage in which the supplies are prepared, the sample is taken and transported for analysis (analytical phase) and interpretation (postanalytical phase). In the so-called «laboratory errors» a significant fraction occurs outside the laboratory. Of 100% of the errors that occur in laboratory studies, the preanalytical phase occupies 75%, the analytical 4% and the postanalytical 21%. The preanalytical phase is characterized by four steps: 1) preparation, 2) sample collection, 3) sample storage and 4) sample transport, each one prone to multiple errors, due to its «obviousness». The preanalytical phase is the most susceptible to errors, which translate into time and money for the institutions. But the most important thing is that these errors cause «discomfort», complications or wrong therapeutic actions in patients.

INTRODUCCIÓN

La **fase preanalítica** de la gasometría es la etapa en la cual se preparan los insumos, se toma y se transporta la muestra para su análisis (**fase analítica**) e interpretación (**fase postanalítica**). Los errores en la fase preanalítica repercuten en valores incorrectos en la fase analítica y en malas interpretaciones en la fase postanalítica. Cabe resaltar que en el análisis de los gases sanguíneos tener un resultado incorrecto es peor que no tenerlo.¹

Fases de la toma de muestra

La gasometría es una excelente herramienta para la evaluación en tiempo real del estado clínico del paciente.^{1,2} El proceso de los exámenes de laboratorio se describe como un «ciclo cerebro a cerebro», que inicia desde el momento en el que se concibe la solicitud y finaliza cuando el resultado es interpretado.³ Este proceso puede ser dividido en tres fases:⁴

Citar como: Sánchez DJS, Monares ZE, Peniche MKG, Martínez REA, Martínez AFR, Terán SJM. Fase preanalítica: «La solución está en nuestras manos». Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 118-122. <https://dx.doi.org/10.35366/105029>

1. Fase preanalítica
2. Fase analítica
3. Fase postanalítica

Como mencionamos previamente, la fase preanalítica consiste en la preparación previa a la toma, almacenamiento y transporte de la muestra, es decir, son todas las acciones que se realizan antes de la inserción de la muestra en el gasómetro. La fase analítica incluye las reacciones químicas que ocurren en la plataforma de análisis, o sea, en el gasómetro. Por último, la fase postanalítica incluye todos los eventos que ocurren después de que se genera el resultado de la prueba, principalmente la interpretación.⁵

El término «preanalítica» surge por primera vez en la década de los 70, ya que se hizo evidente que existían factores ajenos a los analíticos que podían afectar los resultados.⁶ En los llamados «errores de laboratorio» una fracción significativa ocurre fuera del mismo y se definen como: «cualquier defecto desde la solicitud de los exámenes hasta el informe de los resultados y la interpretación».⁷ Se ha reportado que de 100% de los errores que ocurren en los estudios de laboratorio, la fase

preanalítica ocupa 75%, la analítica 4% y la postanalítica 21% (Figura 1).⁸

No sólo se tiene un diagnóstico erróneo al realizar una inadecuada fase preanalítica, también aumentan los costos, el tiempo y los recursos necesarios para la atención hospitalaria. Tan solo en Estados Unidos de América (EUA) el costo promedio por error preanalítico en el caso de los pacientes críticos es de 162.18 USD, estos costos representan entre 0.23 y 1.2% de los costos operativos totales del hospital, es decir, 1'199,122 dólares por año. Por si esto fuera poco, las horas perdidas por estos errores es de aproximadamente 24,027 horas totales en un año.⁹

La fase preanalítica se caracteriza por cuatro pasos,¹⁰ cada uno propenso a múltiples errores, debido a su «obiedad». A continuación se abordarán cada uno por separado:

Paso 1: preparación previa. Este paso quizás es donde más errores podemos cometer y a su vez podríamos evitar. Comenzamos con el tipo de jeringa a utilizar, la principal diferencia entre vidrio versus plástico, éstas

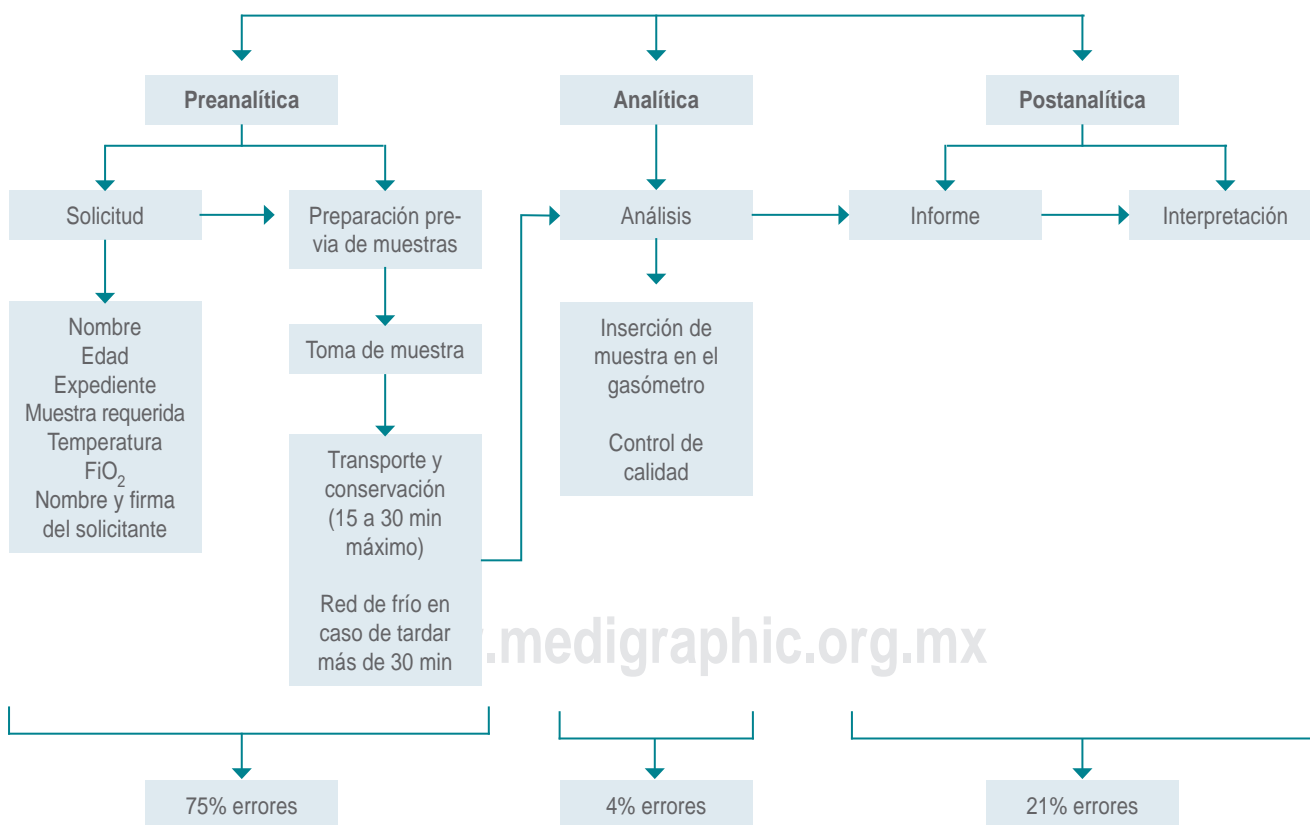


Figura 1: Toma de la muestra de gasometría y porcentaje de error.

Tabla 1: Técnica para obtener gasometrías.

Muestra arterial	Muestra venosa
<ol style="list-style-type: none"> 1. Explicar al paciente 2. Realizar prueba de Allen modificada 3. Realice higiene del sitio de punción 4. Siga las instrucciones para utilizar la jeringa (preheparinizada o líquida) 5. Sosteniendo la jeringa y la aguja como un «dardo», use el dedo índice para ubicar nuevamente el pulso e inserte la aguja en un ángulo de 45 grados hasta llenar la jeringa 6. Retire la aguja y aplique presión (> 5 min) 7. Expulse las burbujas de aire, sostenga la muestra entre las manos para realizar una mezcla homogénea con el anticoagulante (en los primeros 60 s) 8. Procese la muestra 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Explicar al paciente 2. Valorar sitio ideal de punción: fosa antecubital, arco venoso dorsal 3. Realice higiene del sitio de punción 4. Siga las instrucciones para utilizar la jeringa (preheparinizada o líquida) 5. Colocar torniquete sólo para identificar la vena y aflojarlo (< 1 min), evitar golpear la vena a puncionar, inserte la aguja hasta llenar la jeringa 6. Retire la aguja y aplique presión (1 min) 7. Expulse las burbujas de aire, sostenga la muestra entre las manos para realizar una mezcla homogénea con el anticoagulante (en los primeros 60 s) 8. Procese la muestra

últimas son parcialmente permeables a los gases y esto puede aumentar a temperaturas bajas.¹¹ Lo recomendable es utilizar jeringas de plástico preheparinizadas, las cuales cumplen con los siguientes requisitos: herméticas, desechables, autorrellenables, con émbolos ajustados y heparina seca;¹² sin embargo, no siempre contamos con éstas y se utiliza la jeringa de «insulina» (100 UI = 1 mL). El tamaño de la aguja es importante, es decir, a menor calibre, mayor hemólisis debido al aumento de flujo y a la fricción que se genera.^{4,13} La hemólisis ocasiona incremento de los niveles séricos de potasio, fósforo, magnesio, urea, creatinina y hierro.¹⁴ Otras medidas «habituales» que se emplean y causan mayor hemólisis son: punción por jeringa y trasvase a un tubo de vacío,¹⁵ no dejar evaporar el alcohol utilizado como antiséptico,¹⁶ punción a través de hematomas.¹⁷ Quizás el tipo y la cantidad de anticoagulante a utilizar es el más obviado, está lleno de «costumbres». Las jeringas preheparinizadas contienen heparina seca de litio balanceada con calcio aplicado por aspersión, lo que disminuye el riesgo de dilución y alteración de la muestra, al no contar con ellas se dispone de precargar heparina sódica líquida en jeringas de «insulina»; sin embargo, ¿cuánta heparina se debe utilizar? La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda de 8 a 12 UI/mL,¹⁸ si se utiliza heparina sódica líquida de 1,000 UI/mL para una jeringa de 1 mL, deberíamos utilizar 0.012 mL, máximo 0.04 mL, al no poder cuantificar de manera exacta, se recomienda sólo «impregnar» la jeringa y «vaciarla» completamente, si se excede de esto los cambios gasométricos son: pH 0 a -0.004, presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) -2 mmHg, exceso de base estándar (EBecf) 0 a -1.2 mmol/L, bicarbonato estándar (HCO₃⁻std) 0 a -1.2 mmol/L.¹⁹

Paso 2: toma de la muestra. En cuanto a la toma arterial, debemos cumplir ciertos criterios para la selección del sitio a puncionar: flujo sanguíneo colateral, tamaño y accesibilidad. La arteria radial es el sitio más utilizado para punción, es de fácil acceso y usualmente tiene una adecuada circulación colateral otorgada por la arteria cubital, en comparación con la braquial o femoral. La técnica se explica por pasos en la [Tabla 1](#).²⁰

Otra interrogante muy frecuente es: ¿qué cantidad de sangre debe llevar la jeringa? Hedberg y colaboradores determinaron los cambios comparando jeringas de 3 versus 1.8 mL (cambio de pCO₂ -0.4%, pO₂ -3.9%, HCO₃⁻std 0.4%, EBecf -7.8%, lactato -0.6%), 1.5 mL (pCO₂ 0.5%, pO₂ -8.6%, HCO₃⁻std 0.8%, EBecf -8.7%, lactato -1.4%) y 1 mL (pCO₂ 1.3%, pO₂ -13.5%, HCO₃⁻std 1.2%, EBecf -11.3%, lactato -0.8%), concluyendo que la muestra mínima de volumen a obtener debe ser 1.8 mL.^{21,22}

Paso 3: almacenamiento de la muestra. Otra de las «costumbres» en los hospitales es refrigerar o «almacenar en hielo» la muestra, esto era habitual en la época de las jeringas de vidrio, pues no se contaba con gasómetro cerca y había que almacenarlas; sin embargo, con las jeringas de plástico cuando se enfrían de 0-4 °C, las moléculas del plástico se contraen, abriendo poros más grandes, igualando las presiones de gases atmosféricas con la muestra.²³ ¿De cuánto tiempo dispongo entre la toma de la muestra y su procesamiento? Se recomienda que las muestras tomadas en jeringas de plástico no se «refrigeren», sino que deben mantenerse a temperatura ambiente y analizarse durante los primeros 30 minutos posterior a obtenerlas.²² Otro problema importante es la presencia de «aire» dentro de la muestra, por lo que

antes del siguiente paso se deben eliminar todas las burbujas de aire antes de los tres minutos de obtenida la muestra.²⁴

Paso 4: transporte de la muestra. Utilizar sistemas de tubos neumáticos para el transporte conlleva fuerza gravitacional de 15 G (2.5 m/s), lo que ocasiona mayor hemólisis que cuando se transporta de forma manual (2 G).²⁵ Con ello se generan los siguientes cambios: pH -0.2%, presión venosa de oxígeno (PvO₂) -4.9%, saturación venosa de oxígeno (SvO₂) -4.9%, carboxihemoglobina (COHb) -11% y calcio -7.0%, además se han observado aumentos de PvCO₂ +4.1%, HCO₃⁻std +1.4% y potasio +152%.²⁶

Ahora bien, piense usted lector, que se encuentra en su guardia, sala llena y solicita una gasometría, obvia los pasos previos y supone que es una muestra bien tomada, poniendo de referencia una gasometría «normal» (pH 7.4, PaCO₂ 40 mmHg, EBecf 0 mmol/L), sumando los errores de los cuatro pasos obtenemos lo siguiente (Figura 2).

Cuatro pasos, múltiples errores; una de las formas en la cual podríamos detectar estos cambios es tener la sospecha clínica, si su muestra no coincide con las características clínicas del paciente, aconsejo a usted obtener de nuevo la muestra de la mejor manera posible. No hay razón por la cual una muestra gasométrica deba esperar más de cinco minutos, por lo que debe procesarse de manera inmediata.

CONCLUSIÓN

La fase preanalítica es la más susceptible a presentar errores, los cuales se traducen en tiempo y dinero para las instituciones. Pero lo más importante es que estos errores ocasionan «molestias», complicaciones o acciones terapéuticas equivocadas en los pacientes. El conocimiento



Figura 2: Suma de errores fase preanalítica.

y la capacitación del personal de salud involucrado debe ser constante para mejorar los resultados.

REFERENCIAS

- Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2014; 21 (2): 81-88.
- Casagrande I. Point-of-care testing in critical care: the clinician's point of view. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48 (7): 931-934.
- Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol.* 2011; 136 (6): 829-833.
- Baird G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. *Biochem Med (Zagreb).* 2013; 23 (1): 19-27.
- Cortés-Telles A, Gochicoa-Rangel LG, Pérez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L. Gasometría arterial ambulatoria. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax.* 2017; 76 (1): 44-50.
- Guder WG. History of the preanalytical phase: a personal view. *Biochem Med (Zagreb).* 2014; 24 (1): 25-30.
- Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem.* 2002; 48 (5): 691-698.
- Kumar A, Kushwah S, Sahay S. Effect of extra amount of heparin in syringe and its effect on arterial blood gas analysis. *EJPMR.* 2015; 2 (6): 290-293.
- Green SF. The cost of poor blood specimen quality and errors in preanalytical processes. *Clin Biochem.* 2013; 46 (13-14): 1175-1179.
- NCCLS. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 5th edition. USA: NCCLS; 2003.
- Rodríguez-Fraga O, Navarro-Segarra X, Galán-Ortega A, Rodríguez-Cantalejo F, Gómez-Rioja R, Altimira-Queral L et al. Recomendaciones preanalíticas para la medición del equilibrio ácido-base y los gases en sangre. Recomendación (2018). *Rev Lab Clin.* 2019; 12 (4): e66-e74.
- Sánchez JS, Martínez EA, Peniche KG, Monares E, Del Carpio L, Pérez OR et al. Equilibrio ácido base en el adulto mayor. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2019; 39 (3): 213-223.
- Burnett RW, Covington AK, Fogh-Andersen N, Külpmann WR, Maas AH, Müller-Plathe O et al. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Scientific Division. Committee on pH, blood gases and electrolytes. Approved IFCC recommendations on whole blood sampling, transport and storage for simultaneous determination of pH, blood gases and electrolytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995; 33 (4): 247-253.
- Kennedy C, Angermuller S, King R, Noviello S, Walker J, Warden J et al. A comparison of hemolysis rates using intravenous catheters versus venipuncture tubes for obtaining blood samples. *J Emerg Nurs.* 1996; 22 (6): 566-569.
- WHO guidelines on drawing blood: Best practices in phlebotomy. Arterial blood sampling. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
- Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44 (3): 311-316.
- Fang L, Fang SH, Chung YH, Chien ST. Collecting factors related to the haemolysis of blood specimens. *J Clin Nurs.* 2008; 17 (17): 2343-2351.
- Ogiso T, Iwaki M, Yamamoto M. Hemolysis induced by benzyl alcohol and effect of the alcohol on erythrocyte membrane. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1983; 31 (7): 2404-2415.
- Tamechika Y, Iwatani Y, Tohyama K, Ichihara K. Insufficient filling of vacuum tubes as a cause of microhemolysis and elevated serum

- lactate dehydrogenase levels. Use of a data-mining technique in evaluation of questionable laboratory test results. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44 (5): 657-661.
20. World Health Organization (WHO). Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. WHO/DIL/LAB/99.1-Rev.2. Geneva: WHO; 2002.
 21. Clinical and Laboratory Standards Institute. Blood gas and pH analysis and related measurements; Approved Guideline. 2nd edition. CLSI document C46-A2. Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne; 2009.
 22. Hedberg P, Majava A, Kiviluoma K, Ohtonen P. Potential preanalytical errors in whole-blood analysis: effect of syringe sample volume on blood gas, electrolyte and lactate values. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009; 69 (5): 585-591.
 23. Recomendaciones de la Sociedad Brasileña de Patología Clínica/ Medicina Laboratorial para la extracción de sangre venosa. 2ª edición. Brasil: Editorial Manole Ltda; 2009.
 24. Dukic L, Kopicinovic LM, Dorotic A, Barsic I. Blood gas testing and related measurements: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016; 26 (3): 318-336.
 25. Schmidt C, Müller-Plathe O. Stability of pO₂, pCO₂ and pH in heparinized whole blood samples: influence of storage temperature with regard to leukocyte count and syringe material. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992; 30 (11): 767-773.
 26. Biswas CK, Ramos JM, Agroyannis B, Kerr DN. Blood gas analysis: effect of air bubbles in syringe and delay in estimation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 284 (6320): 923-927.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Reconstitución de los linfocitos T y células NK después del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

T cells and NK cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

Parra-Ortega Israel,* Gaytán-Morales José Félix,^{†,§} Castorena-Villa Iván,[‡] Mier-Cabrera Mónica,[‡] López-Martínez Briceida,* Ortiz-Navarrete Vianney,[¶] Olvera-Gómez Irlanda^{||,*}

Palabras clave:

Alogénico,
reconstitución
inmunológica, linfocitos
T, células NK.

Keywords:

*Allogeneic, immune
reconstitution, T cells,
NK cells.*

* Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Ciudad de México. Laboratorios Ruiz SYNLAB. Puebla, México.

[‡] Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Ciudad de México, México.

[§] Dirección de Implementación e Investigación en Cáncer, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud

RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el tratamiento establecido para niños diagnosticados con leucemia que no responden a quimioterapia así como en casos de alteraciones benignas. Dentro de los procesos biológicos que determinan el éxito de un TCPH, se encuentra la generación de un sistema inmunológico eficiente, el cual establece un ambiente de homeostasis entre los diferentes componentes celulares y solubles (citocinas, quimiocinas) para controlar las diversas interacciones de las células que participan en el proceso. La reconstitución de la inmunidad adaptativa se ve afectada por varios factores, entre ellos se encuentran los inherentes a las características del trasplante, que pueden tomar años hasta alcanzar un número adecuado de células linfoides con una funcionalidad óptima. La reconstitución inmunitaria adaptativa requiere de un largo tiempo, el cual incrementa el riesgo de fallar en la respuesta contra agentes infecciosos oportunistas. Además de monitorear los factores que influyen directamente en el éxito del injerto, deberán cuantificarse las subpoblaciones de linfocitos T y las células NK. Esto se correlaciona con el estado clínico y el proceso en la reconstitución celular, permitiendo la identificación del momento ideal para llevar a cabo intervenciones que acompañen el largo periodo de recuperación para contribuir a alcanzar un estado de inmunocompetencia del paciente.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the established treatment for children with leukemia that do not respond to chemotherapy, as well as benign alterations. Among the biological processes that generate the success of HSCT is the generation of an efficient immune system, establishing an environment of homeostasis between the different cellular and soluble (cytokines, chemokines) components to control several interactions between the cells that participate in the process. The complete reconstitution of adaptive immunity is often affected by several factors. Some of them are inherent to the transplant, which takes even years to obtain an adequate number of lymphoid cells with optimal functionality. Adaptive immune reconstitution takes a long time, which increases the risk of failing to respond against opportunistic infectious agents. Moreover monitoring the factors that directly influence the success of the graft, T lymphocytes subpopulations, and NK cells should be quantified. This correlates with the clinical status and the progress in cellular reconstitution allowing the identification of the ideal moment to carry out interventions that accompany the long recovery period. This is in order to contribute to achieving a state of immunocompetence of the individual.



Citar como: Parra-Ortega I, Gaytán-Morales JF, Castorena-Villa I, Mier-Cabrera M, López-Martínez B, Ortiz-Navarrete V et al. Reconstitución de los linfocitos T y células NK después del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2021; 68 (3): 123-133. <https://dx.doi.org/10.35366/105030>

Reproductiva. Ciudad de México, México.
 † Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.
 ‡ Hospitales Federales de Referencia, Hospital Nacional Homeopático. Ciudad de México, México.
 ** Universidad Anáhuac México Norte.

Correspondencia:
Dra. Irlanda Olvera-Gómez

Hospital Nacional Homeopático Chimalpopoca No. 135, Col Obrera, 06800. Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX, México.

E-mail:
 irlandaoolvera@gmail.com

Recibido: 17/01/2022
 Aceptado: 09/02/2022

EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)

El TCPH es un procedimiento mediante el cual las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) son infundidas para restaurar la función de la médula ósea (MO) afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la MO o como consecuencia de una alteración secundaria.¹⁻³ El TCPH es una alternativa terapéutica de enfermedades oncohematológicas de elevada mortalidad, y es el tratamiento de elección para muchas de las neoplasias y trastornos no malignos como las hemopatías congénitas, aplasias medulares y las inmunodeficiencias primarias.⁴⁻⁶

Según el tipo de donante, los TCPH se clasifican de acuerdo a su origen: en autólogos y alogénicos, en ambos se debe considerar la identidad y compatibilidad con base en el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA del inglés *human leukocyte antigen*) y con ello se identifican los TCPH alogénicos de tres tipos: 1) HLA genotípicamente idéntico (por ejemplo, gemelos); 2) HLA fenotípicamente idéntico (familiar o no familiar); y 3) HLA no idéntico. El TCPH que más se realiza es de origen alogénico en 85% de los casos en nuestro país.⁷⁻¹¹

Las principales indicaciones son:

1. Enfermedades neoplásicas (hematológicas y tumores sólidos) que no remiten con el tratamiento basado en quimioterapia a dosis tolerables, pero que puedan curarse con tratamientos mieloablativos (con alta toxicidad medular) y la infusión de CPH para reconstituir y restablecer posteriormente la hematopoyesis normal. En la mayoría de los casos de neoplasias hematológicas el origen de las CPH debe ser alogénico, en contraste con los tumores sólidos en los cuales el trasplante autólogo es una opción terapéutica válida.¹²⁻¹⁴ En los alogénicos la reconstitución de las diferentes líneas celulares depende de las células del donador, ya que van a sustituir una hematopoyesis defectuosa o ineficiente; y en los trasplantes autólogos, la hematopoyesis depende directamente de las células del paciente con la

particularidad de que las células que fueron obtenidas y después infundidas van a ser las encargadas de la hematopoyesis después de un esquema de quimioterapia a altas dosis.

2. Enfermedades no neoplásicas (aplasias medulares, hemopatías congénitas, inmunodeficiencias y otras alteraciones congénitas) en las que ya no existe una médula funcional o esta médula no es capaz de producir ciertos elementos celulares sanguíneos en número y función adecuados por defectos genéticos. Para estas indicaciones sólo se usan los TCPH alogénicos.¹²⁻¹⁵

Entre los procesos biológicos que determinan el éxito de un TCPH, se encuentra la generación de un sistema inmunológico eficiente, el cual establece un ambiente de homeostasis entre los diferentes componentes celulares y humorales para controlar las diversas interacciones de las células que participan en la reconstitución de la hematopoyesis en el paciente.¹⁶⁻¹⁷

REINICIO DE LA HEMATOPOYESIS Y LINFOPOYESIS A PARTIR DE CÉLULAS TRASPLANTADAS

El proceso de hematopoyesis comienza a partir de la población de CPH CD34+, las cuales se encuentran en la MO, que además expresan un grupo de factores de transcripción que sustentan sus características de célula pluripotencial: *cmyb*, *runx1*, *gfi1b*, *tal1*, *mll*, *etv6*, *bmi*, *gata2*.¹⁸ La diferenciación de dichas células es regulada manteniendo un balance entre progenitores y precursores que se han clasificado en estirpes: 1) el mieloide (que expresa el factor de transcripción pu.1) y 2) el linfoide (que expresa *ikaros*). El linaje mieloide dará origen a las poblaciones de granulocitos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos, además de los monocitos, macrófagos, eritrocitos, megacariocitos, células cebadas y células dendríticas; mientras que el linaje linfoide dará origen a los linfocitos B, linfocitos T, células asesinas naturales o *natural killer* (NK) y la subpoblación de células dendríticas linfoides. Por lo tanto, siempre que existan las condiciones adecuadas en el microambiente como las células facilitadoras (CF) conformadas por dos subpoblaciones: CD56+ y CD56-;¹⁹ células estromales que

producen SCF1 (del inglés *stromal cell-derived factor 1*),²⁰ además de citocinas para su supervivencia y retención en órganos linfoides CXCR4²¹⁻²³ y proliferación,²⁴ y entonces alcanzar una generación de un repertorio hematológico e inmunológico completo y eficiente.¹⁸⁻²¹ Las rutas de diferenciación celular en las dos estirpes mencionadas están representadas como una serie de eventos que resultan de la combinación de factores intrínsecos y microambientes que conducen a la pérdida gradual de opciones de diferenciación en los progenitores. En paralelo, se genera la adquisición de funciones especializadas en los precursores más comprometidos que dan por resultado el origen de células maduras con capacidades efectoras.²⁰⁻²⁶

CARACTERÍSTICAS DE LA RECONSTITUCIÓN DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO DESPUÉS DEL TRASPLANTE

La reconstitución del sistema inmunitario posterior a un TCPH, principalmente del componente celular, es de vital importancia. Los componentes del sistema inmunitario celular y humoral se ven gravemente afectados por los efectos de la quimioterapia que se le administra al paciente durante el proceso de acondicionamiento (esteroides) previo al TCPH. La recuperación de las células del sistema inmunitario del receptor posterior a un TCPH inicia en las primeras dos semanas (componente mieloide) y en algunos casos se prolonga hasta un año o más (componente linfoides en particular los linfocitos T CD4+). Entre los mecanismos de defensa se encuentra la participación de los linfocitos T, principalmente en el control de infecciones por bacterias, virus, protozoos y hongos mediante la regulación de la producción de anticuerpos específicos por los linfocitos B.^{2,27-30}

La reconstitución completa de la inmunidad adaptativa a menudo se ve afectada por varios factores, entre ellos se encuentran los inherentes a las características del trasplante, pudiendo llegar a tardar años en obtener un número adecuado de células linfoides con una funcionalidad óptima. La reconstitución inmunológica cualitativa tiene un periodo muy largo de recuperación, lo cual puede aumentar el riesgo de falla en la capacidad de respuesta ante los agentes infecciosos oportunistas.^{6,31-37}

En el periodo postrasplante inmediato (durante las primeras 14 semanas o 100 días) la reconstitución del sistema inmunitario comienza con los neutrófilos y células NK en el primer mes.³⁸ En los primeros 12 meses las células B generadas se caracterizan por expresar CD1c+, CD5+, CD23+ y CD38+ así como IgM+ y en ausencia de EICH (enfermedad injerto contra huésped) las células periféricas que expresan CD19+ y CD20+, alcanzando

valores normales después de tres a seis meses del trasplante. En los pacientes sometidos a trasplantes autólogos, la recuperación es más rápida dado el aumento de células T cooperadoras CD4+ CD45RO+ (molécula asociada a linfocitos activados o de memoria). Por lo regular, la baja presencia de células T cooperadoras para llevar a cabo la estimulación de las células B resulta un inconveniente para el cambio de clase de inmunoglobulina de IgM a IgG después de la exposición antigénica.

En general, la recuperación inmunológica depende de un número importante de factores, dentro de los cuales los principales son: 1) tipo de paciente, 2) enfermedad de base y momento del TCPH, 3) tipo de trasplante, 4) tipo de acondicionamiento, 5) compatibilidad del HLA y 6) fuente de las células CD34+. En este último punto se ha demostrado que cuando las células provienen después de la administración de G-SCF (del inglés *growth stem cell factor*) al donador, la recuperación es más rápida en comparación con las que son recolectadas directamente de la médula ósea (MO). La razón es que en el injerto proveniente de células movilizadas en sangre periférica se obtienen 10 veces más linfocitos T y B, por lo que se observa un aumento importante de células CD4+ así como una relación CD4/CD8 más alta que en las recolecciones directas de MO.^{9,10,13}

Derivado de las variaciones mencionadas del sistema inmunitario, los pacientes cursan con diferentes infecciones en el periodo postrasplante. Esto ocasiona que existan periodos con mayor riesgo de infecciones. Para describir algunas características que deben considerarse en la etapa postrasplante se han descrito las siguientes tres fases, que comienzan desde el día cero del trasplante de la siguiente manera:^{9,10,13}

Fase I, conocida también como preimplante. Desde el día cero hasta el primer mes del trasplante. Durante este periodo los pacientes tienen dos factores de riesgo de infección: 1) la neutropenia y 2) la ruptura de la barrera cutáneo-mucosa. En esta fase por lo general los periodos de fiebre que se presentan tienen un origen en una infección bacteriana; sin embargo, es muy difícil identificar tempranamente al agente causal y por ende, el clínico toma decisiones terapéuticas de manera empírica. En los casos en los que el periodo y gravedad de las neutropenias sean consistentes, se debe considerar la presencia de infecciones por *Aspergillus* y los virus de la familia del herpes.^{27,39-41}

En esta etapa se llega a producir un ligero aumento en la producción de anticuerpos, esto puede ser debido a la transferencia de a) linfocitos B maduros del donador; b) células presentadoras de antígeno del donador sensibilizadas, c) linfocitos T (CD4+) provenientes del donador

que tienen interacción con cualquiera de los linfocitos B antígeno-específicos del donador o del receptor.^{9,10,13}

Fase II, postimplante. Esta fase es considerada desde el día 30 hasta el día 100 y se caracteriza por una deficiencia en la inmunidad mediada por células; en esta etapa la presencia de eventos relacionados al trasplante (la presencia de EICH, por ejemplo) puede modificar sustancialmente la reconstitución celular. Además, es importante considerar una vigilancia muy detallada en el manejo de la inmunosupresión, considerando que las infecciones por los virus de herpes, y en particular citomegalovirus (CMV), son más frecuentes y pueden comprometer el estado de salud del paciente. En el manejo clínico de estos pacientes no debe excluirse nunca la presencia de patógenos oportunistas.^{1,4,9,10,12}

La fase III, conocida también como fase tardía, se clasifica a partir de los 100 días postrasplante. En esta etapa las infecciones son más frecuentes en los pacientes con trasplante alogénico que sufren de EICH, los pacientes cursan con una afectación en la inmunidad humoral y celular, y tienen mayor riesgo de sufrir infecciones virales (CMV, virus varicela-zóster, virus Epstein-Barr y virus respiratorios). En esta etapa los pacientes que presentan números bajos o inferiores a los esperados de linfocitos T CD4+ y CD8+ y células NK, deben ser vigilados de manera más puntual y en dado caso modificar el manejo de inmunosupresores.^{1,4,9,10,12,27-29,40,41}

Al igual que la participación de los linfocitos T en la etapa postrasplante, es importante considerar varios factores, entre los que destacan dos mecanismos celulares:

1. Células residuales del receptor posterior al acondicionamiento pretrasplante.
2. Número de células T maduras del donador que fueron infundidas posterior al acondicionamiento del receptor.

Las células T del donante participan activamente en la regulación del efecto injerto contra leucemia (EICL) y de EICH, por tal motivo es indispensable mantener un balance adecuado en el número y actividad de estas células.^{25,26,39}

La reconstitución de los linfocitos T postrasplante es un proceso lento (Figura 1) que tarda de 24 a 48 meses, teniendo variables importantes para este proceso, entre las que destacan las siguientes:

1. Edad de paciente o receptor de CPH.
2. Régimen de acondicionamiento, ya sea mieloablatoivo o no.
3. Número de células T infundidas al momento del TCPH.
4. Presencia de EICH aguda o crónica.

La reconstitución de células T se genera a partir de CPH y de la actividad y participación de las células estromales del timo; posterior a la participación del timo, las células T *naïve* (vírgenes) migran a órganos periféricos o secundarios para expandirse por estímulos antigénicos y señales homeostáticas que aseguran el abastecimiento de linfocitos T de manera constante en las periferias.

La inmunidad celular se encuentra mediada por los linfocitos T y sirve de mecanismo de defensa contra los patógenos intracelulares y extracelulares. Los linfocitos T CD4+ reconocen antígenos que son procesados y mostrados por las células presentadoras de antígeno (CPA) (macrófagos, los linfocitos B, las células dendríticas, las células de Langerhans de la piel y las células endoteliales) en los órganos linfáticos periféricos. Los linfocitos T son estimulados para que proliferen y se diferencien en células efectoras (y memoria) que entran en circulación.

Los linfocitos T CD4+ cooperadores (Th, del inglés *T helper*) pueden diferenciarse en linfocitos TH1 efectoros especializados que secretan IFN- γ para mediar la defensa contra microorganismos intracelulares; en linfocitos TH2 que secretan IL-4, IL-5 que favorecen las reacciones inmunitarias mediadas por la IgE y los eosinófilos/mastocitos contra los helmintos, en tanto que la subpoblación Th9 que produce TGF- β e IL-4 está asociada también a

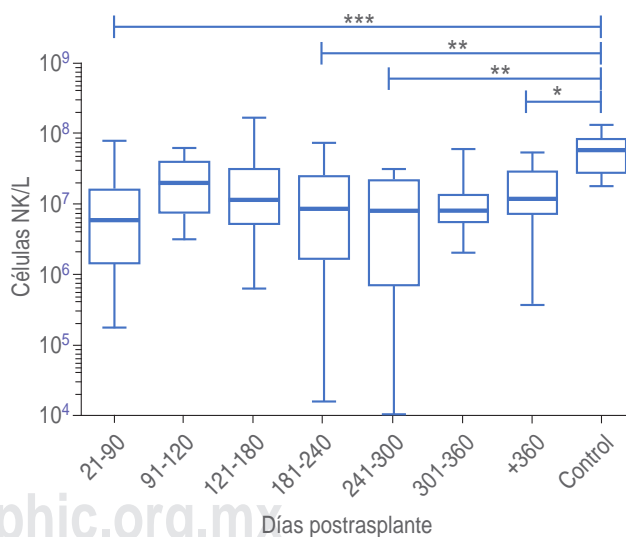


Figura 1: Cinética de la reconstitución de las células NK después del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Se muestra el número absoluto de las células NK (CD3- CD16+ CD56+) de sangre periférica identificadas por citometría de flujo de 21 receptores pediátricos en diferentes tiempos postrasplante (intervalo de 21 a 670 días), y un grupo control (que incluye 25 individuos pediátricos clínicamente sanos). Tomado de: Parra-Ortega I et al.⁵⁶

inmunidad contra parásitos, inmunidad tumores; y por último, los linfocitos T_H17 que promueven la inflamación y median la defensa contra los hongos y bacterias extracelulares así como autoinmunidades.^{36-38,42}

La regeneración postrasplante del compartimiento de células T se realiza por dos vías, la primera es la timoindependiente y la segunda es la timodependiente. Los linfocitos T circulantes postrasplante provienen de dos fuentes dentro de ellas: 1) las células residuales del receptor, pues son las células T que sobreviven al acondicionamiento y 2) la otra fuente está formada por las células T maduras del donador que fueron transfundidas en conjunto con las células CD34+. La cinética y la expansión de las células T, ya sea temprana o tardía posterior al TCPH, puede variar dependiendo de la enfermedad de base, el tipo de trasplante, la dosis de células T del donante y la intensidad del acondicionamiento.^{6,30-32}

La expansión de las células T naturalmente se desencadena por la estimulación de antígenos o mediante una proliferación homeostática en respuesta a un periodo de linfopenia, este último proceso se designa «expansión periférica homeostática» (EPH) y depende de interacciones de baja afinidad del CPH asociadas a péptidos propios en conjunto con la exposición a altos niveles de citocinas homeostáticas (IL-7 e IL-15). Esta forma de proliferación de células T no afecta la diversidad del TCR. La eficiencia de la EPH en la restauración de la diversidad del repertorio periférico estará limitada por el repertorio inicial de las células T maduras que sirven de fuente para la expansión. En ausencia de los linfocitos T *naïve* de nueva producción exportadas del timo, el compartimiento de células T de sangre periférica realiza cambios graduales como resultado de frecuentes interacciones con patógenos; el repertorio TCR humano está progresivamente restringido como consecuencia de las expansiones oligoclonales de antígenos específicos de los linfocitos T, que pueden llegar a convertirse en células de memoria.^{6,31-35}

Desde hace varias décadas se ha incrementado el número de moléculas descritas que permiten caracterizar a los linfocitos T desde los fenotipos *naïve* hasta los compartimientos de memoria central y efectora, incluyendo el estado de activación y efector de los linfocitos que son detectados en sangre periférica.^{34,35}

Células NK (*natural killer*). Las células asesinas naturales (del inglés *natural killer*) son linfocitos generados a partir de un precursor linfoide común, cuya función efectora está mediada por la producción de citocinas, especialmente altas cantidades de IFN- γ y su actividad citotóxica (para eliminar células infectadas o tumorales). Se localizan en sangre periférica y en los ganglios linfáticos,

además en piel, intestino, hígado, pulmones, útero y otros tejidos. Morfológicamente son similares a los linfocitos, pero sus marcadores en superficie son CD16+ CD56+ en ausencia de CD3.^{35-38,42-46}

Linfocitos T *naïve* o vírgenes. Los linfocitos maduros que egresan del timo se alojan principalmente en los órganos linfoides secundarios. La expresión de la isoforma CD45RA es uno de los principales y más antiguos marcadores para su fenotipificación. CD45RA es la isoforma de mayor peso molecular, puesto que conserva la expresión de los tres exones de CD45, y aunada a la expresión de moléculas de adhesión como CD62L (que se une a E-selectina), receptor de quimiocinas CCR7 (se han identificado dos ligandos para este receptor, CCL19 y CCL12) conforman el fenotipo *naïve*.

Se localizan en los órganos linfoides secundarios y es ahí donde las CPA les presentan péptidos en el contexto de moléculas del CPH clase I si son antígenos intracelulares, principalmente, y activan los linfocitos T CD8+ o CPH clase II (si son por lo general antígenos extracelulares) que a su vez activarán los linfocitos T CD4+.^{5,8,17,26,35,36}

Linfocitos T activados. El reconocimiento de los péptidos presentados a través de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad conlleva a cambios intracelulares como liberación de las reservas de calcio, translocación de factores de transcripción al núcleo, entre otros, además de la modificación de la expresión de moléculas en la superficie. Este estado llamado activación se asocia a una disminución en la expresión de la isoforma CD45RA+, aparición de la molécula CD45RO, isoforma de menor peso molecular (que se une a CD22, que es una proteína que se encuentra en la membrana de los linfocitos B), el aumento en la expresión de CCR7, disminución de CD62L y la aparición de la molécula asociada a células T restringida al CPH de clase I, conocida como CRTAM (por sus siglas en inglés *Class-I MHC-restricted T cell associated molecule*). La expresión de esta molécula en humanos y ratones se presenta en los linfocitos T activados, células NK. Los linfocitos activados migran de los órganos linfoides secundarios al resto del organismo, principalmente al sitio donde se detecte la señal de daño o peligro (por lo general una zona con presencia de inflamación), además de detectarse en sangre periférica. El fenotipo de los linfocitos T activados se pueden encontrar tanto en la población CD45RA+, que serían los recientemente activados, y en la población de memoria: CD45RO+ por una reactivación. Las moléculas que expresan postactivación son: CD69 y CRTAM; se puede observar la coexpresión de dichas moléculas.^{5,8,17,26,35,36}

Linfocitos T efectores. Posterior a la activación, los linfocitos T adquieren funciones efectoras. En el caso de los linfocitos T CD4+ se detecta la producción de citocinas que pueden polarizar el resto de la respuesta inmunológica. Se pueden determinar poblaciones que producen principalmente: IFN- γ y TNF- α (Th1, proinflamatorias); IL-17 (Th17); IL-9 (Th9) e IL-4 e IL-10 (Th2, antiinflamatorias). Los linfocitos T CD8 producen citocinas como TNF- α e IFN- γ y poseen capacidad citotóxica (que les permite eliminar células infectadas o tumorales) a través de moléculas como granzima B y perforina. El fenotipo de los linfocitos T efectores es: CD45RA+ CD62L- CCR7-.^{4,5,8,17,26,35,36}

Linfocitos T de memoria. Si la activación de los linfocitos T *naïve* es apropiada, entonces se inducirá la generación de una población de memoria. Estas células se localizan en los órganos linfoides secundarios principalmente y en sangre periférica.

En el humano se utiliza la molécula CD45RO como un marcador para seleccionar la población de células que son progenie de un linfocito T *naïve* activado.

La presencia o ausencia de las moléculas: CCR7 y CD62L en la superficie proveen en conjunto dos fenotipos: 1) las células T de memoria central (TCM): CD45RO+ CD62L+ CCR7+ y 2) las de memoria efectora (TEM): CD45RO+CD62L-CCR7-.

Las TCM son células que residen principalmente en los órganos linfoides secundarios y son las que mantienen el compartimento de TEM.

En tanto que las TEM son las que responden de manera pronta con una inmediata capacidad efectora ante un encuentro subsecuente con el patógeno y se encuentran sobre todo circulando en el organismo.^{35-38,42-46}

IMPORTANCIA DE LAS SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES SOMETIDOS A TCPH

La importancia de la identificación de fenotipo de linfocitos T en la periferia en pacientes sometidos a TCPH se resume de la siguiente manera:⁴⁷⁻⁵⁴

1. Linfocitos T *naïve*: reconstitución de la población de linfocitos T CD4+ y CD8+ proveniente principalmente del donador como resultado del exitoso injerto de las células trasplantadas.
2. Linfocitos T activados: cuando los linfocitos T *naïve* reconocen un antígeno, adquieren un fenotipo de activación desde los primeros minutos y puede durar por horas. El antígeno puede ser de origen viral, fúngi-

co, bacteriano, células tumorales, autoantígenos o por reconocimiento alógeno: EICH aguda o crónica.

3. Efectores: los linfocitos generados de la activación de un linfocito T *naïve* o de memoria adquieren la capacidad de producción de citocinas y/o citotoxicidad.
4. Linfocitos T de memoria: existió una activación previamente y la progenie de esos linfocitos ha permanecido en el organismo y puede responder en un segundo reconocimiento del antígeno (infección viral, fúngica, bacteriana, reconocimiento de células neoplásicas o por reconocimiento alógeno: EICH crónica) de manera eficiente en magnitud de proliferación y capacidad efectora (producción de citocinas y citotoxicidad).⁴⁶⁻⁵⁵

CONSIDERACIONES EN LA RECONSTITUCIÓN DE LAS CÉLULAS NK

En una serie de pacientes en los que se evaluó la reconstitución de células NK, observamos que la recuperación temprana de las células NK acontece en el periodo de tres a seis meses postrasplante; sin embargo, se observan momentos en los que el número absoluto de células es menor, por lo que diversos eventos como infecciones y enfermedad injerto contra hospedero (EICH) podrían afectar negativamente la reconstitución de las células NK (*Figura 1*).⁵⁶

En algunos informes se describe que durante el primer mes de la etapa postrasplante el número de células NK debe ser $> 0.75 \times 10^8/L$ cuando la fuente de obtención de las células CD34+ es la médula ósea; cuando las células CD34+ son recolectadas de sangre periférica, la reconstitución se obtiene a partir de los cuatro meses en pacientes pediátricos.¹ En otra serie de pacientes se logró identificar que la reconstitución alcanzó una mediana de 305 células NK/ μL (rango de 30 ± 1200) para el día 130 en promedio.⁵⁷ Los anteriores valores son superiores a los obtenidos en los pacientes y el grupo control de la investigación que realizamos nosotros, por lo que la comparación numérica entre las diferentes series no es pertinente dadas las diferentes características de cada grupo, en las cuales influyen diversos factores externos:

1. Enfermedad por la que se realiza el TCPH.
2. El esquema de acondicionamiento (que aunado a la administración de 50 mg/kg/día de ciclofosfamida en los días tres y cuatro postrasplante como medida profiláctica para la prevención de EICH aguda generó una disminución de la linfopoyesis en nuestros pacientes y, por ende, la recuperación de las células NK fue afectada durante los primeros 90 días de la etapa postrasplante).
3. Tipo de trasplante.
4. Tipo de donador y compatibilidad de HLA.

Eventos adversos relacionados al TCPH. Entre los eventos adversos relacionados con el TCPH se encuentran condiciones graves y potencialmente mortales cuando no son ponderadas de manera correcta (la mortalidad relacionada con el trasplante) como el desarrollo de infecciones y la presencia de EICH.^{47,48}

La susceptibilidad a las infecciones oportunistas es ocasionada por los periodos de inmunosupresión generada por el acondicionamiento para la infusión celular y por el tiempo en que la reconstitución inmunológica postrasplante se lleva a cabo. Diversas evidencias sugieren que después de someterse a un TCPH, la recuperación de linfocitos derivados del donador (pacientes con evidencia de injerto del trasplante como quimerismo al 100%) en sangre periférica se asocia con un mejor pronóstico y que un recuento bajo de los mismos a los 30 días postrasplante predice un peor pronóstico. Las células T CD4+ y CD8+ tienen un papel importante en la fase efectora cuando interactúan con las células NK para mediar la producción de agentes inflamatorios y la destrucción celular por citotoxicidad.^{48-50,58}

La presencia de EICH es una de las dos causas principales de morbimortalidad posterior al trasplante alogénico; es un síndrome clínico derivado de la acción de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor y se lleva a cabo por la activación de los linfocitos alorreactivos (que reconocen los antígenos del receptor en el caso del donador). Esta entidad clínica fue descrita en un inicio en modelos experimentales murinos como una enfermedad secundaria, en la que se había sometido a ratones a diferentes esquemas de radiación y posteriormente se transfundían con células esplénicas normales de otro individuo, lo que ocasionaba una serie de manifestaciones a nivel intestinal, hepático y en piel. La incidencia de EICH grados II a IV es de 40%, pero puede variar de 10% a 80% según los factores de riesgo.⁵⁹⁻⁶³

Los pacientes con un seguimiento a largo plazo del TCPH que son sometidos a esquemas de acondicionamiento que contemplan quimioterapia a altas dosis y radioterapia corporal total, llegan a tener complicaciones que pueden ocurrir en los primeros años o inclusive años más tarde. Entre las complicaciones más graves sin duda se encuentran las infecciones recurrentes y la manifestación de EICH, pero hay otras que deben considerarse en estos pacientes para realizar un diagnóstico temprano, ya que impactan en la morbilidad y mortalidad relacionadas con el TCPH. Las complicaciones se pueden dividir en agudas y crónicas, entre las cuales se encuentran complicaciones hemáticas, cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, pancreáticas, renales, metabólicas, neurológicas y pulmonares, cuyo tratamiento depende de cada caso.^{45,64,65}

Recientemente, la fisiopatología de la EICH aguda^{45,64,65} ha sido descrita como un proceso de tres pasos, donde la participación de las células T provenientes del donador es fundamental, estos tres pasos consisten en:

1. El efecto de la radiación pretrasplante/régimen de acondicionamiento de quimioterapia, el cual causa daño en el tejido del receptor, incluyendo ruptura de la barrera epitelial intestinal y la liberación de citocinas proinflamatorias y de moléculas asociadas al daño (DAMPs por sus siglas en inglés *damage-associated molecular patterns*: patrones moleculares asociados a daño).
2. La activación de CPA, liberación y amplificación de factores inflamatorios.
3. Activación y expansión de las células T del donador.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUAR LA RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA EN PACIENTES SOMETIDOS A TCPH

Las pruebas de laboratorio que se realizan para dar seguimiento a la reconstitución inmunológica son las siguientes:

1. Citometría hemática completa.
2. Cuantificación de inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA).
3. Subpoblación de linfocitos B, T y células NK.
4. Subpoblación de linfocitos T (*naïve*, activados, efectores, memoria).

De acuerdo al protocolo de seguimiento establecido en cada unidad de TCPH, en el Hospital Infantil de México «Federico Gómez» hemos implementado una vigilancia en los días +30, +60, +90, +120, +150 y +180 post-TCPH.⁶⁶

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS EN LA CUANTIFICACIÓN DE LAS DIFERENTES POBLACIONES DE LINFOCITOS T Y CÉLULAS NK EN PACIENTES SOMETIDOS A TCPH

En pacientes pediátricos sometidos a TCPH se ha descrito que el número de linfocitos T deben llegar a un valor superior a 1.0×10^9 cel/L posterior a los seis meses. En nuestra población en el Hospital Infantil de México «Federico Gómez» logramos identificar que se alcanzaron cifras ligeramente menores (9.3×10^8 Cel/L) posterior a 180 días postrasplante y antes del año postrasplante, posterior a esa fecha se obtuvieron valores similares a los descritos.^{49-56,66}

Existen publicaciones^{25,27,34,39,40,56,66} que ponderan valores de referencia de reconstitución de los grupos

celulares incluyendo los linfocitos T *naïve* posterior al TCPH. Se ha observado que los linfocitos T CD4+ *naïve* alcanzan la reconstitución completa después de 12 meses del trasplante, con valores superiores a $0.25 \times 10^9/L$ a seis meses cuando el origen de las células trasplantadas es de médula ósea, $0.25 \times 10^9/L$ a 12 meses en el caso de sangre periférica movilizada y a ocho meses cuando la fuente es sangre de cordón umbilical.

Hemos identificado que en algunos casos las diferentes subpoblaciones de linfocitos T se mantienen por debajo del valor esperado durante los primeros 12 meses, lo que tiene como consecuencia un mayor riesgo de infecciones por patógenos oportunistas, aumentando el riesgo de complicaciones en la etapa postrasplante.

En general, los pacientes que se someten a TCPH en su etapa postrasplante deben tener cuidado extremo reduciendo los riesgos y exposiciones a patógenos. A pesar de las medidas profilácticas tomadas ante las infecciones, las complicaciones infecciosas continúan siendo una causa importante de morbilidad. La evaluación y manejo adecuado de estos pacientes requiere del conocimiento de los múltiples factores que influyen en la etiología, manifestaciones y gravedad de los procesos infecciosos, por lo que integrar los valores de las subpoblaciones de linfocitos T ayuda al equipo clínico a conocer el estado de inmunocompetencia de los pacientes.^{25,27,34,39,40,56,66}

En cuanto a la reconstitución de los linfocitos T CD8+ *naïve*, se ha descrito que se alcanzan valores de $0.5 \times 10^9/L$ a los nueve meses cuando el origen de las células trasplantadas es la médula ósea. En los casos en los que se utilizó sangre periférica movilizada (después de un esquema de administración de la citocina G-CSF) han llegado a tardar hasta 24 meses y en el caso de los cordones umbilicales tardan hasta ocho meses. Los valores de linfocitos T de memoria deben alcanzar valores superiores a $0.5 \times 10^9/L$ a los 24 meses cuando las células progenitoras provienen de sangre periférica.¹

Dentro de los factores más importantes que afectan la reconstitución inmunológica de las células T se encuentran la presencia de EICH (aguda y crónica) y el tratamiento inmunosupresor. El desarrollo de EICH aguda se ve influido por el número de linfocitos T maduros del donador que tienen capacidad alorreactiva y que fueron infundidos al momento de realizar el TCPH; la discordancia de HLA o la incompatibilidad de género entre donador y receptor; la intensidad del régimen de acondicionamiento aplicado, la reactivación de CMV y la fuente celular son variables que deben considerarse para un análisis más detallado. Tanto la linfopenia, la presencia de EICH y el tratamiento inmunosupresor prolongado condicionan infecciones recurrentes durante al menos un

año posterior al trasplante con virus latentes y patógenos oportunistas (CMV, VEB, adenovirus y el poliomavirus BK). En los pacientes analizados, este tipo de eventos afectaron de manera negativa (menor número de células en las diferentes cuantificaciones) la reconstitución de las diferentes poblaciones de linfocitos T (Figura 2).^{54,56-58}

Está bien establecido que las infecciones siguen siendo la causa más frecuente y significativa de morbilidad posterior al TCPH allogénico. Se ha reportado que la incidencia de neumonías en este tipo de pacientes es de 13.6% y la mortalidad es de 100% debido a una disfunción orgánica múltiple.⁶⁷ Los linfocitos T son las células efectoras más importantes en el control de infecciones después de haber resultado insuficiente la acción de las células del sistema inmunitario innato. Una reconstitución inmunitaria temprana ejerce un efecto positivo en el control de enfermedades, principalmente en el control de reactivaciones de CMV después del TCPH. La recuperación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ es de vital ayuda para el paciente, más aún cuando llevan a cabo sus capacidades efectoras en la protección de infecciones; sin embargo, se debe considerar que una generación aumentada de clones *de novo* es un factor de riesgo de la generación de EICH aguda o crónica.^{37,50,51,54,56-58}

Es evidente la necesidad de conocer la reconstitución del sistema inmunitario en la etapa postrasplante, ya que puede apoyar al equipo clínico a tomar acciones en el manejo de los pacientes. De acuerdo a lo observado en diversas publicaciones,⁵⁶⁻⁵⁸ es imperativo tomar medidas profilácticas contra patógenos oportunistas y en algunos casos en los que el número de linfocitos CD8+ y de células NK se encuentre muy disminuido, reducir la inmunosupresión y favorecer la proliferación y expansión de dichas células. Cuantificar las diferentes subpoblaciones de linfocitos T y células NK genera información importante para el clínico, ya que pone de manifiesto cómo las células *de novo* provenientes del donador (en los casos que el quimerismo sea mayor de 95% o cuando se tuvieron datos clínicos de que se haya alojado el injerto) llevan a cabo sus funciones efectoras hasta llegar a formar nichos celulares en los compartimientos de memoria (central y efectora) que ayudan al receptor del TCPH a tener un ambiente de homeostasis celular y mantener protegido al paciente.

Además de los factores inherentes que influyen directamente en el éxito del injerto y reconstitución del sistema inmunitario, el monitoreo de las subpoblaciones del sistema inmunitario adaptativo debe considerarse como un estudio de laboratorio de interés en los individuos trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas, esto con la intención de relacionar el estado clínico con el progreso en la reconstitución celular permitiendo identificar el momento

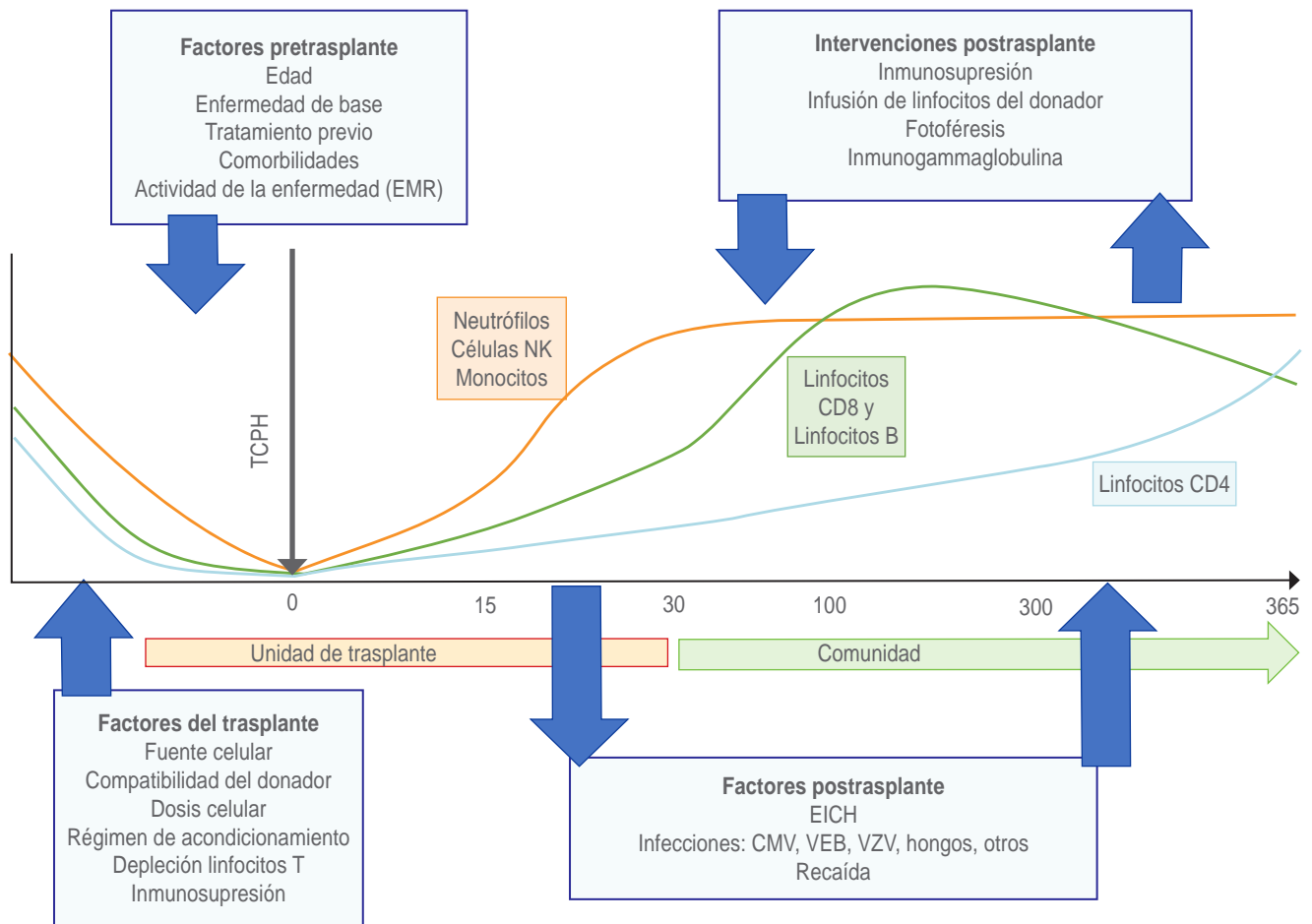


Figura 2: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y los factores involucrados en el proceso. Se indican los factores inherentes al injerto, los relacionados al pretrasplante y al postrasplante. Además, se refieren las intervenciones que se realizan durante la recuperación, así como la reconstitución de las distintas subpoblaciones de leucocitos. Tomado de: Gaytán-Morales JF et al.⁵⁸

CMV = citomegalovirus; VEB = virus de Epstein-Barr; EICH = enfermedad de injerto contra huésped; EMR = enfermedad residual mínima; NK = células *natural killer*; VZV = virus varicela-zóster.

idóneo para realizar intervenciones que acompañen el largo periodo de recuperación, para con ello contribuir a alcanzar un estado de inmunocompetencia del individuo.^{65,68,69}

REFERENCIAS

1. Thomas E, Blume K, Forman S et al. Thomas' hematopoietic cell transplantation. 3.^a ed. Malden: Blackwell; 2004.
2. Koning C, Plantinga M, Besseling P et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 195-206.
3. Jaime Fagundo JC, Dorticós Balea E, Pavón Morán V et al. Aspectos inmunológicos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2006; 22(3).
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular.* 6.^a ed. España: Elsevier; 2008.
5. Chen BJ, Cui X, Sempowski GD et al. Hematopoietic stem cell dose correlates with the speed of immune reconstitution after stem cell transplantation. *Blood.* 2004; 103 (11): 4344-4352.
6. Chao NJ, Liu CX, Rooney B et al. Nonmyeloablative regimen preserves "niches" allowing for peripheral expansion of donor T-cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 249-256.
7. Maecker HT, McCoy JP, Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the Human Immunology Project. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12 (3): 191-200.
8. Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM et al. Association between anti-thymocyte globulin exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric haemopoietic cell transplantation: a multicentre, retrospective pharmacodynamic cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2 (5): e194-203.
9. Pérez-García M, Olaya-Vargas A, Del Campo-Martínez A et al. Reconstitución inmunológica en niños receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2012; 21 (2): 72-79.

10. Krenger W, Blazar BR, Hollander GA. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117: 6768-6776.
11. Huttunen P, Taskinen M, Siitonen S et al. Impact of very early CD4(+)/CD8(+) T cell counts on the occurrence of acute graft-versus-host disease and NK cell counts on outcome after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62 (3): 522-528.
12. Szanto CL, Langenhorst J, de Koning C et al. Predictors for autoimmune cytopenias after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26: 114-122.
13. Eyrych M, Leiler C, Lang P et al. Prospective comparison of immune reconstitution in pediatric recipients of positively selected CD34+ peripheral blood stem cells from unrelated donors vs recipients of unmanipulated bone marrow from related donors. *Bone Marrow Transp*. 2003; 32: 379-390.
14. Melenhorst JJ, Tian X, Xu D et al. Cytopenia and leukocyte recovery shape cytokine fluctuations after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2012; 97: 867-873.
15. Sugita K, Soiffer RJ, Murray C et al. The phenotype and reconstitution of immunoregulatory T cell subsets after T cell depleted allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1994; 57: 1465-1473.
16. Roux E, Dumont Girard F, Starobinski M et al. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood*. 2000; 96: 2299-2303.
17. Pelayo R, Santa J, Velasco I. *Células troncales y medicina regenerativa*. 1.ª ed. México: Editores Buena Onda; 2011.
18. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Development*. 2013; 140: 2463-2467.
19. Huang Y, Elliott MJ, Yolcu ES et al. Characterization of human CD8(+)/TCR(-) facilitating cells in vitro and in vivo in a NOD/SCID/IL2ry(null) mouse model. *Am J Transplant*. 2016; 16: 440-453.
20. Lataillade JJ, Clay D, Bourin P et al. Stromal cell-derived factor 1 regulates primitive hematopoiesis by suppressing apoptosis and by promoting G(0)/G(1) transition in CD34(+) cells: evidence for an autocrine/paracrine mechanism. *Blood*. 2002; 99: 1117-1129.
21. Karlsson R, Engstrom M, Jonsson M et al. Phosphatidylinositol 3-kinase is essential for kit ligand-mediated survival, whereas interleukin-3 and flt3 ligand induce expression of antiapoptotic Bcl-2 family genes. *J Leukoc Biol*. 2003; 74: 923-931.
22. Broxmeyer HE, Cooper S, Kohli L et al. Transgenic expression of stromal cell-derived factor-1/CXC chemokine ligand 12 enhances myeloid progenitor cell survival/antiapoptosis in vitro in response to growth factor withdrawal and enhances myelopoiesis in vivo. *J Immunol*. 2003; 170: 421-429.
23. Mohle R, Bautz F, Rafii S et al. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. *Blood*. 1998; 91: 4523-4530.
24. Ildstad ST, Leventhal J, Wen Y et al. Facilitating cells: translation of hematopoietic chimerism to achieve clinical tolerance. *Chimerism*. 2015; 6: 33-39.
25. Dekker L, de Koning C, Lindemans C et al. Reconstitution of T cell subsets following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *cancers (basel)*. 2020; 12: 1974-1992.
26. Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. *Cell Stem Cell*. 2007; 1: 685-697.
27. Sun J, Ramos A, Chapman B et al. Clonal dynamics of native haematopoiesis. *Nature*. 2014; 514: 322-327.
28. Pietras EM, Reynaud D, Kang YA et al. Functionally distinct subsets of lineage-biased multipotent progenitors control blood production in normal and regenerative conditions. *Cell Stem Cell*. 2015; 17: 35-46.
29. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol*. 1999; 17: 189-220.
30. Benny J, Chen, Xiuyu Cui et al. Chao Hematopoietic stem cell dose correlates with the speed of immune reconstitution after stem cell transplantation. *Blood*. 2004; 103: 4344-4352.
31. Cho BK, Wang C, Sugawa S et al. Functional differences between memory and naive CD8 T cells. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 2976-2981.
32. Guillaume T, Rubinstein DB, Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1998; 92: 1471-1490.
33. Brenner MK, Wimperis JZ, Reittie JE. Recovery of immunoglobulin isotypes following T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1986; 64: 125-132.
34. Storek J. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 3380-3389.
35. Small TN, Keever CA, Weiner-Fedus S et al. B cell differentiation following autologous, conventional, or T cell depleted bone marrow transplantation: A recapitulation of normal B cell ontogeny. *Blood*. 1990; 76: 1647-1656.
36. Thomas ED, Blume K, Forman SJ. *Bacterial infections in hematopoietic cell transplantation*. Blackwell Science. 1999: 537-554.
37. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016; 7: 507-522.
38. Chen J, Guan L, Tang L et al. T helper 9 cells: a new player in immune-related diseases. *DNA Cell Biol*. 2019; 38: 1040-1047.
39. Riddell J, Gazit R, Garrison BS et al. Reprogramming committed murine blood cells to induced hematopoietic stem cells with defined factors. *Cell*. 2014; 157: 549-564.
40. Ivanovs A, Rybtsov S, Anderson RA et al. Identification of the niche and phenotype of the first human hematopoietic stem cells. *Stem Cell Rep*. 2014; 2: 449-456.
41. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M et al. A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*. 2015; 29: 1069-1075.
42. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD et al. CD4⁺T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 925135.
43. Olkinuora H, von Willebrand E, Kantele JM et al. The impact of early viral infections and graft-versus-host disease on immune reconstitution following paediatric stem cell transplantation. *Scand J Immunol*. 2011; 73: 586-593.
44. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989; 7: 145-173.
45. Storek J. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 3380-3389.
46. Pallmer K, Oxenius A. Recognition and regulation of T cells by NK cells. *Front Immunol*. 2016; 7: 251.
47. Dutton RW, Bradley LM, Swain SL. T cell memory. *Annu Rev Immunol*. 1998; 16: 201-223.
48. Simoni Y, Fehlings M, Kloverpris HN et al. Human innate lymphoid cell subsets possess tissue-type based heterogeneity in phenotype and frequency. *Immunity*. 2017; 46 (1): 148-161.
49. Williams KM, Hakim FT, Gress RE. T cell immune reconstitution following lymphodepletion. *Semin Immunol*. 2007; 19: 318-330.

50. Ferrara JLM, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanism of acute graft-vs-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 25: 347-356.
51. Berzins SP, Uldrich AP, Sutherland JS et al. Thymic regeneration: teaching an old immune system new tricks. *Trends Mol Med.* 2002; 8: 469-476.
52. Toka FN, Suvas S, Rouse BT. CD4+ CD25+ T cells regulate vaccine-generated primary and memory CD8+ T-cell responses against herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2004; 78: 13082-13089.
53. Abusarah J, Khodayarian F, Cui Y et al. Thymic Rejuvenation: are we there yet?. En: D'Onofrio G. *Gerontology.* 1.ª ed. 2018.
54. Parra-Ortega I, Salceda-Rangel KS, Nájera-Martínez N et al. Determinación y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T y células natural killer en sangre periférica de individuos sanos por citometría de flujo. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019; 76: 66-78.
55. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM et al. Naive T cell maintenance and function in human aging. *J Immunol.* 2015; 194 (9): 4073-4080.
56. Parra-Ortega I, Nájera-Martínez N, Gaytán-Morales F et al. Natural killer cell reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation in children. *Gac Med Mex.* 2020; 156: 187-193.
57. Eyrich M, Lang P, Lal S, et al. Prospective analysis of the pattern of immune reconstitution in a paediatric cohort following transplantation of positively selected human leucocyte antigen-disparate haematopoietic stem cells from parental donors. *Br J Haematol.* 2001; 114: 422-432.
58. Gaytán-Morales JF, Castorena-Villa I, Cortés-Flores DC et al. Respiratory viral infections in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021; 78: 191-199.
59. Stacy S, Krolick KA, Infante AJ et al. Immunological memory and late onset autoimmunity. *Mech Ageing Dev.* 2002; 123 (8): 975-985.
60. Stephanie JL. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2005; 11: 4200-4206.
61. Farag S, Fehniger L. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood.* 2002; 10: 1935-1947.
62. Booth C, Lawson S, Veys P. The current role of T cell depletion in paediatric stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 162: 177-190.
63. Baron F, Labopin M, Niederwieser D et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of the european group for blood and marrow transplantation. *Leukemia.* 2012; 26: 2462-2468.
64. Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N et al. The hellenic cooperative group: comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer.* 2003; 97: 1721-1731.
65. Weisdorf D, Ruiz-Arguelles GJ, Srivastava A et al. Economic challenges in hematopoietic cell transplantation: how will new and established programs face the growing costs? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 11; 1815-1816.
66. Griffith AV, Fallahi M, Nakase H et al. Spatial mapping of thymic stromal microenvironments reveals unique features influencing T lymphoid differentiation. *Immunity.* 2009; 31 (6): 999-1009.
67. Ruggiu M, Bedossa P, Rautou PE, Bertheau P, Plessier A, Peffault de Latour R et al. Utility and Safety of Liver Biopsy in Patients with Undetermined Liver Blood Test Anomalies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Monocentric Retrospective Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24 (12): 2523-2531. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.037.
68. González-Llano O, González-López EE, Ramírez-Cázares AC et al. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 11: 2033-2037.
69. Martínez-Laperche C, Buces E, Aguilera-Morillo MC et al. A novel predictive approach for GVHD after allogeneic SCT based on clinical variables and cytokine gene polymorphisms. *Blood Adv.* 2018; 14: 1719-1737.

CASO CLÍNICO

Acinetobacter baumannii panresistente en paciente post-COVID-19 y comorbilidades

Acinetobacter baumannii with extended resistance in a post-COVID-19 patient

Portillo-Gallo Jorge Horacio,* Sánchez-González Jorge Manuel,† Velo-Méndez Gerardo,* Rivera-Cisneros Antonio E,§ Ishida-Gutiérrez Cecilia,¶ Franco-Santillán Rafael^{||}

Palabras clave:

SARS-CoV-2, *Acinetobacter baumannii*, resistencia antimicrobiana, panresistencia, infecciones nosocomiales, COVID-19.

Keywords:

SARS-CoV-2, *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance, pan resistance, nosocomial infections, COVID-19.

* Hospital Star Médica Chihuahua. México.

† Academia Mexicana de Cirugía. Zapopan, Jalisco.

§ Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte. Hidalgo, México.

¶ Laboratorio de Farmacoepidemiología, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua. México.

^{||} Instituto NIDIAC Durango. México.

Correspondencia:

Jorge Horacio Portillo-Gallo

Laboratorio Hospital Star Médica Chihuahua, Chihuahua, México.

E-mail: jhpportillo.chi@starmedica.com

Recibido: 20/01/2022

Aceptado: 26/01/2022

**RESUMEN**

La pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha generado una problemática mundial y trastocado la vida en distintos ámbitos, principalmente en la convivencia, economía y salud. Por las características de la enfermedad causada por este virus, las sobreinfecciones, las similitudes de las manifestaciones clínicas, el uso indiscriminado de antibióticos y el desconocimiento de este nuevo patógeno ha ocasionado consecuencias negativas en el tratamiento, sumado a la gran problemática que produce la resistencia antimicrobiana, lo cual mantiene en alerta a todos los sistemas de salud. El manejo inadecuado de esta pandemia y sus tratamientos, sin duda, coadyuvará a aumentar la resistencia bacteriana, teniendo como resultado la aparición de cepas que presenten multiresistencia y panresistencia, pero sin duda también en virus, parásitos y hongos. Se presenta el caso de un paciente masculino de 54 años con varias comorbilidades y multitratado que padeció infección por COVID-19 y, posterior a su recuperación, adquirió infección urinaria nosocomial adicional durante su internamiento por *Acinetobacter baumannii* multiresistente que requirió combinación y sinergia antimicrobiana. Destaca la importancia de la comunicación médico-laboratorio para afrontar de mejor forma la resistencia antimicrobiana que va en incremento.

ABSTRACT

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has generated a global problem and disrupted life in different areas, mainly in coexistence, economy and health. Due to the characteristics of the disease caused by this virus, the superinfections, similarities in the clinical manifestations, the indiscriminate use of antibiotics and the ignorance of this new pathogen, has generated negative consequences in the treatment. In addition to the great problem generated by antimicrobial resistance, which keeps all health systems on alert. The inadequate management of this pandemic and its treatments will undoubtedly contribute to increasing bacterial resistance, resulting in the appearance of strains that present multi-resistance and pan-resistance in bacteria, but undoubtedly also in parasitic viruses and fungi. The case of a 54-year-old male patient with various comorbidities and multithreaded who suffered from COVID-19 infection and, after his recovery, acquired additional nosocomial urinary infection, during his hospitalization, due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* that required combination and antimicrobial synergy is presented. It highlights the importance of doctor-laboratory communication to better deal with the increasing antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones panresistentes ya son una realidad amenazante.¹ En el marco actual de la pandemia por SARS-CoV-2 (años 2020 y 2021) la resistencia bacteriana se ha vuelto un problema más complejo debido a la dificultad de excluir una sobreinfección bacteriana, re-

portándose el uso de antibióticos en más de 70% de los pacientes con COVID-19, en los cuales únicamente se han presentado coinfecciones bacterianas en 3.5% y sobreinfecciones en 15.5%; de éstas, *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ha sido reportado como agente etiológico en 4.9% de los casos y, de manera reciente, se ha reportado como infección

Citar como: Portillo-Gallo JH, Sánchez-González JM, Velo-Méndez G, Rivera-Cisneros AE, Ishida-Gutiérrez C, Franco-Santillán R. *Acinetobacter baumannii* panresistente en paciente post-COVID-19 y comorbilidades. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 134-139. <https://dx.doi.org/10.35366/105031>

secundaria en pacientes infectados por SARS-CoV-2.² La importancia epidemiológica de este microorganismo incrementa por su frecuencia como patógeno, de acuerdo con las cifras del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), en 2017 provocó 8,500 casos de infección hospitalaria, la muerte de 700 personas y un gasto de 281 millones de dólares.³ Sumado a esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró a *A. baumannii* como categoría 1 o crítica en su lista de las principales bacterias multirresistentes con mayor riesgo para la salud humana.⁴

Acinetobacter baumannii es un bacilo gramnegativo aeróbico, pleomórfico e inmóvil. Un patógeno oportunista. El microbiólogo danés Beijerinck aisló por primera vez el organismo en 1911, aislado del suelo tras enriquecerlo con un medio con contenido en calcio-acetato, al que llamó *Micrococcus calcoaceticus* y 43 años más tarde se reclasificó como género *Acinetobacter* para diferenciarlo de los organismos móviles dentro del género *Achromobacter*.⁵ El género *Acinetobacter* fue ampliamente aceptado en 1968 después del estudio integral de organismos como *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolyans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola* y *Bacterium anitratum*, se concluyó que pertenecían a un solo género y no pudo ser subclasificado en diferentes especies según las características fenotípicas. En 1971 el subcomité de taxonomía de *Moraxella* y bacterias afines reconoció oficialmente el género *Acinetobacter* basándose en los resultados de la publicación de Baumann de 1968.^{6,7}

A. baumannii tiene una alta incidencia entre los individuos inmunodeprimidos, particularmente en aquéllos que han experimentado una estadía hospitalaria prolongada (> 90 días). Con frecuencia se asocia con ambientes acuáticos, coloniza la piel además de ser aislado en grandes cantidades de las secreciones respiratorias y orofaríngeas de individuos infectados.⁸ Cuatro especies de *Acinetobacter* (*A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* genómico especie 3 y *Acinetobacter* genómico especie 13TU) tienen similitudes fenotípicas, las cuales son difíciles de diferenciar y, como tales, a menudo se denominan complejo *A. calcoaceticus*, nomenclatura que puede ser engañosa, ya que la especie ambiental *A. calcoaceticus* no ha sido implicada en la enfermedad clínica, mientras que las otras tres especies en el complejo *A. calcoaceticus* son, quizá, las especies más importantes clínicamente y están implicadas tanto en infecciones nosocomiales como adquiridas en la comunidad.⁵⁻⁹

El fenómeno de patógenos multirresistentes (MDR, por sus siglas en inglés), como ya se mencionó, se ha convertido hoy en motivo de grave preocupación con respecto a las infecciones nosocomiales y adquiridas en

la comunidad. La OMS ha identificado recientemente la resistencia a los antimicrobianos como uno de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana. Los patógenos MDR más comunes y graves se han englobado dentro del acrónimo «ESKAPÉ», que significa *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*¹⁰⁻¹²

Mientras que hace nueve lustros parecía que *A. baumannii* era sensible a la mayoría de los antibióticos, hoy exhibe una gran resistencia a la mayoría de los antibióticos de primera línea. El interés de la comunidad científica durante los últimos 15 años ha llevado a avances significativos en la comprensión del actuar de este microorganismo.^{12,13} Como patógeno, *A. baumannii* se dirige específicamente a tejidos húmedos como membranas mucosas o áreas de la piel que están expuestas, ya sea por accidente o lesión. La piel y los tejidos blandos infectados con *A. baumannii* se muestran, de manera inicial, con una apariencia de piel de naranja, seguida de una presentación similar al papel de lija, que eventualmente se presentan como vesículas transparentes en la piel. En áreas de disrupción cutánea se pueden observar ampollas hemorrágicas, con un proceso necrosante visible, seguido de bacteriemia.¹⁴ Si no se trata, esta infección puede provocar septicemia y muerte. Aunque es probable que *A. baumannii* sea responsable de estas características reconocibles, se cree que los copatógenos, como *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* y *Enterococcus faecalis*, son un factor contribuyente. La coinfección de estos patógenos puede causar una infección necrosante y puede facilitar la entrada al torrente sanguíneo para *A. baumannii*.¹⁵

Cuando se aísla *A. baumannii* en un medio hospitalario, proyecta un riesgo significativo de infección, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI), mayor si es prolongado el internamiento. Los pacientes con dispositivos artificiales como sondas, catéteres, suturas, ventiladores y los que se han sometido a diálisis o antimicrobianos durante los últimos 90 días, también corren el riesgo de desarrollar infecciones por *A. baumannii*.¹⁶ El tracto respiratorio, la sangre, el líquido pleural, el tracto urinario, las heridas quirúrgicas, el sistema nervioso central (SNC), la piel y los ojos pueden ser lugares de infección o colonización.^{17,18} La neumonía representa un riesgo para los pacientes que requieren ventilación mecánica, *A. baumannii* tiene la capacidad de formar biopelículas en la superficie del tubo endotraqueal, lo que puede explicar los niveles relativamente altos de colonización en la parte inferior del tracto respiratorio.¹⁹

La potencial virulencia de *A. baumannii* se le atribuye al factor OmpA, un miembro de las proteínas de la membrana externa (OMP, por sus siglas en inglés), que contribuye significativamente a la causa de la enfermedad.²⁰ *A. baumannii* OmpA unida al huésped, en epitelios y mitocondrias, induce disfunción mitocondrial y su edematización. A esto le sigue la liberación de citocromo c, una proteína hemo, que conduce a la formación de apoptosoma. Éstas son reacciones que en conjunto sufragan a la apoptosis celular.²¹ En adición, las comparaciones genómicas revelaron que el genoma de la cepa virulenta AYE contiene una región de 86 kb llamada «escollo» de resistencia que contiene un grupo de 45 genes de resistencia. La ubicación homóloga en la cepa susceptible exhibió una isla genómica de 20 kb que carece de estos marcadores de resistencia. También adquiere metalobetalactamasas, que le conceden protección contra las cefalosporinas y carbapenémicos, respectivamente; mientras que las bombas de eflujo sacan del espacio periplasmático medicamentos como las quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y tigeciclina. Esta capacidad de «cambiar» su estructura genómica explica la velocidad con la que *Acinetobacter* captura los marcadores de resistencia cuando se encuentra bajo amenaza antibacteriana, como en las UCI hospitalarias, donde por lo general se utilizan antimicrobianos de amplio espectro.²²⁻²⁴

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 54 años, con antecedentes patológicos de varias comorbilidades: portador de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad grado 1 (IMC 32.14), hipertrofia prostática (HP), hipotiroidismo y cáncer renal que ameritó nefrectomía en 2017, en aparente control de las mismas. Adicional, se encuentra el antecedente de tratamiento hospitalario el mes previo (08/12/20) por neumopatía por SARS-CoV-2, clasificada mediante tomografía computarizada (TAC) de tórax aplicando el esquema categórico de evaluación de la Sociedad Neerlandesa de Radiología para pacientes con sospecha de COVID-19 como CO-RADS 5 (el grado más alto), fue tratado en la UCI por 16 días, ameritó ventilación mecánica no invasiva con una cánula de alto flujo con hasta 60 litros/minuto a una FiO_2 de 100% y el uso de procedimientos invasivos como una sonda de Foley, la cual se colocó de forma traumática debido a hipertrofia prostática generando, como consecuencia, hematuria macroscópica. La procalcitonina durante su estancia hospitalaria siempre resultó menor a 0.2 ng/mL. El paciente fue tratado previo a su hospitalización con levofloxacino (500 mg c/12 horas por cinco

días), durante su internamiento se le aplicó además piperacilina/tazobactam (4/0.5 g c/6 horas durante 13 días) y ceftriaxona (1 g c/12 horas por 10 días). Se obtiene el alta el 05 de enero de 2021 por mejoría y es egresado sin tratamiento ambulatorio.

El padecimiento actual inicia cuatro días posteriores a su egreso hospitalario, presentando fiebre (38.5 °C), mal estado general y un porcentaje de saturación de O_2 de 77%, por lo que es reingresado al hospital, donde se realiza una TAC de tórax que demuestra secuelas post-COVID-19 sin la presencia de nuevos infiltrados pulmonares (Figura 1). Leucocitosis de $15.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, prueba rápida de influenza A y B con resultado positivo para ambas, por lo cual recibió una terapia con oseltamivir (75 mg oral c/12 horas por ocho días). Asimismo, se le detectaron anticuerpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 resultando positivos. Se determinó procalcitonina encontrándose 6.07 ng/mL, por lo que se inició antibioticoterapia empírica con meropenem y linezolid por probable sobreinfección bacteriana. Se sospechó una alta probabilidad de que el foco etiológico fuera la vía urinaria debido a su instrumentación en internamiento hospitalario previo, por lo cual se solicitó un urocultivo con muestra tomada a través de la sonda transuretral previo al inicio de los antimicrobianos empíricos. El 14 de enero de 2021 el urocultivo se encontró con 80,000 unidades formadoras de colonia (UFC) de *A. baumannii* panresistente y con resistencia extendida (XDR), específicamente con una resistencia a meropenem de $> 32 \mu\text{g/mL}$, concentración mínima inhibitoria (CMI).^{25,26}

Se decide una mayor probabilidad de erradicar la infección con la modificación de la terapia antimicrobiana con reemplazo de los antibióticos previos por combinación del último grupo, tigeciclina y ceftazidima/avibactam según resultados del antibiograma. Se obtuvo una respuesta clínica favorable en menos de 48 horas; se dio seguimiento con un nuevo urocultivo para corroborar la respuesta del microorganismo, el cual se reportó como negativo el 20 de enero de 2021. El paciente es dado de alta el 21 de enero, se aprecia en la TAC las secuelas pulmonares post-COVID-19, no obstante, presenta una saturación de oxígeno dentro de parámetros normales (Figura 1).

DISCUSIÓN

En la actualidad, el uso de antibioticoterapia empírica no está recomendada en los pacientes con COVID-19, debido a la baja prevalencia de coinfección y sobreinfección bacteriana por el aumento del riesgo de adquisición de resistencia;^{2,3} sin embargo, es necesario resaltar que hay

casos en los que esta terapia se encuentra justificada debido a la acumulación de factores de riesgo para presentar una sobreinfección, como lo son: estancia prolongada en la UTI (Unidad de Terapia Intensiva), enfermedades crónicas degenerativas de mayor prevalencia encontradas en el caso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el uso previo de antibióticos, etcétera.^{3,4}

Es compartida la preocupación de la OMS y diferentes organismos por el incremento sostenido de bacterias multirresistentes, con resistencia extendida y panresistentes, especialmente su propagación en el ambiente hospitalario que está generando sobreinfecciones con estas características. Dicha situación convierte la problemática de interés relevante para todo el personal de salud. Bacterias como *A. baumannii*, considerada como una de las bacterias que establecen la pauta en la crisis de resistencia antibiótica, son las más delicadas por su alta y rápida tasa de adquisición de resistencia,^{4,7-10} dado que su panresistencia

está dejando sin alternativa terapéutica a los pacientes infectados. Agregado a lo anterior, *A. baumannii* es un microorganismo catalogado de gran importancia clínico-infecciosa por su predisposición a causar brotes de difícil erradicación dentro de los nosocomios, como se ha mencionado, tiene la capacidad de permanecer infectiva por largos periodos de tiempo que se extienden hasta semanas, máxime si no se realizan sanitización exhaustiva y desinfección/esterilización adecuadas de todas las áreas y una apropiada identificación y control de portadores mediante estudios microbiológicos de laboratorio. Hoy en día, el control que debe efectuar el Comité de Infecciones Nosocomiales de cada hospital es imprescindible, pero implica una estrecha comunicación entre el laboratorio clínico, epidemiólogo y los clínicos tratantes para establecer en consenso nuevas pautas terapéuticas combinadas, sinergias, dosis e intervalos de tiempo de la prescripción antimicrobiana para mejores resultados.

La difícil erradicación y fácil propagación de *A. baumannii* radica en que ésta ha sido incluso aislada en el aire ambiente de los cuartos ocupados por pacientes infectados, por lo cual hay un alto riesgo de sobreinfección en nosocomios sin control de aislamiento entre pacientes.^{7,8,10-12} Diversos estudios han comprobado que un origen común de infección por *A. baumannii* es por causa de procedimientos invasivos como catéteres y/o instrumentación urinaria;⁸ en este paciente en particular se consideró como origen probable de la infección la aplicación de la sonda de Foley.

Como es bien conocido, la mortalidad de *A. baumannii* puede llegar a ser de 40 hasta 70% en pacientes hospitalizados;^{14,16,18} sin embargo, lo que se busca resaltar por medio de este caso es que esta morbimortalidad puede ser combatida por medio de un diagnóstico y tratamiento oportuno, basado en las características microbiológicas, así como el perfil de sensibilidad del germen aislado. Lo anterior fue clave en este caso al encontrar por medio del antibiograma una nula susceptibilidad al meropenem y la ineficacia intrínseca del linezolid, lo que motivó la modificación de la terapia antimicrobiana.

La decisión de qué antibióticos prescribir siempre debe ser individualizado o personalizado al paciente, ceñido al tipo y cantidad de resistencias antimicrobianas estudiadas en cada región y hospital, de la mano con el análisis que realicen los Comités de Infecciones Nosocomiales, de no efectuarlo bajo esta metodología y estrategias, se corre el riesgo de brotes infecciosos hospitalarios más difíciles de controlar. En este paciente en particular, por las sensibilidades encontradas en los antibiogramas, se decidió el uso de tigeciclina por ser uno de los antibióticos más eficaces contra este microorganismo



Figura 1: Tomografía computarizada tomada el 21/01/2021, día del alta del paciente. **A)** Corte coronal. **B)** Corte axial. Ambas tomografías muestran las secuelas pulmonares post-COVID-19 con imagen de vidrio despolvido multilobar, nódulos pulmonares y opacidades reticulares.

y disponer de una alta seguridad. En cambio, la ceftazidima con avibactam fue utilizada por ser activa frente a la resistencia dada por las betalactamasas cromosómicas inducibles, específicamente el AmpC, presentes en todos los *A. baumannii*.¹¹ Asimismo, al tener una historia clínica completa se consideró únicamente el uso de colistina como última opción por tener una probabilidad de hasta 60% de provocar nefrotoxicidad en su único riñón.¹²

Este caso pone en relieve la importancia epidemiológica del uso del antibiograma para tratamiento de infecciones específicamente; en un estudio previo (dos años), en la región norte de México, no se encontró ningún aislado de *A. baumannii* de resistencia extendida ni panresistente.²⁷ En adición, en un estudio multicéntrico reciente se realizó análisis de casi 23,000 cepas bacterianas en 45 centros clínicos de 20 entidades del país, en el que se reportó el hallazgo de resistencia bacteriana de *Acinetobacter spp.* a cefepima, ciprofloxacina, meropenem y piperacilina/tazobactam (TZP) superiores al 50%, hallazgos que se suman a la importancia de considerar la apropiada caracterización del asunto. Por lo tanto, se deberá incidir en el problema que está generando el uso indiscriminado e injustificado de antibióticos de amplio espectro —«empíricos»—.²⁸ Otros reportes indican que en el lapso de tiempo que se lleva de pandemia, se ha utilizado mayor cantidad de antimicrobianos, en especial la azitromicina en forma empírica. Ello ha resultado en una búsqueda selectiva de cepas resistentes a esta bacteria y otras bacterias consideradas de importancia crítica para la resistencia bacteriana.^{11,12}

Por otra parte, destacan las recomendaciones mundiales sobre el mejor uso de antibióticos, la OMS respalda la optimización del uso de los antimicrobianos en los humanos y los animales para mantener su eficacia, utilizando para ello el enfoque de consenso mundial «Una salud». Más aún, distintas organizaciones globales adicionales a la OMS, tales como la Organización Panamericana de la Salud, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de Sanidad Animal, entre otras, han llamado a trabajar conjuntamente en la educación mundial para contener el problema, identificando compromisos mundiales y publicando listas de bacterias que han adquirido resistencia en diferentes prioridades, difundiendo guías y estrategias para el uso correcto y adecuado de los antimicrobianos, fundamentales para reducir y contener la emergencia e incremento de microorganismos resistentes, generando programas de control, contención y avance de la resistencia bacteriana a los antibióticos, e incentivando el desarrollo e investigación de nuevos compuestos antimicrobianos.²⁹

En nuestro país se está considerando en breve establecer la adopción del esquema de indicadores de calidad dentro de los estándares de manejo y uso de medicamentos con certificación de estándares internacionales y el acogimiento del sistema de clasificación AWaRe (por sus siglas en inglés: *Access, Watch, and Reserve*) de antibióticos en tres grupos: acceso, vigilancia y reserva, para reducir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, sus eventos adversos y costos, así como el uso correcto de antibióticos seleccionados, y aumentar como mínimo al 60% la proporción del consumo global de antibióticos en el grupo antibióticos de acceso de espectro reducido y disminuir la utilización de los antibióticos más expuestos al riesgo de resistencia de los grupos de antibióticos bajo vigilancia y antibióticos de reserva, clasificación que deben implementar también los laboratorios clínicos, en especial para el estudio de antibiogramas. Esta clasificación la adiciona el Consejo de Salubridad General al compendio nacional de insumos para la salud,³⁰ y recientemente anunciado, la vinculación de programas de uso racional de antimicrobianos a los criterios de calidad para la certificación de hospitales.

REFERENCIAS

1. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. pp. 1-113.
2. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (12): 1622-1629.
3. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. pp. 1-113. Available in: https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Kattula D, Burkert F. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. [Cited 2021 Feb 23]. Available in: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
5. Brisou J, Prevot AR. Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group. *Ann Inst Pasteur (Paris).* 1954; 86: 722-728.
6. Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY. A study of the *Moraxella* group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *J Bacteriol.* 1968; 95: 1520-1541.
7. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012; 3 (3): 243-250. doi: 10.4161/viru.19700.
8. Montefour K, Frieden J, Hurst S, Helmich C, Headley D, Martin M et al. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. *Crit Care Nurse.* 2008; 28: 15-25, quiz 26.
9. Chang HC, Wei YF, Dijkshoorn L, Vanechoutte M, Tang CT, Chang TC. Species-level identification of isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 1632-1639. Available in: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.4.1632-1639.2005>

10. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008; 197: 1079-1081. Available in: <http://dx.doi.org/10.1086/533452>
11. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol.* 2019; 10: 539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539.
12. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available in: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
13. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Asociación Colombiana de Infectología.* 2008; 12 (3): 223-233. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/mecanismos_de_resistencia_a_los_antibioticos_en_bacterias_gram_negativas.pdf
14. Cerqueira GM, Peleg AY. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *IUBMB Life.* 2011; 63 (12): 1055-1060. doi: 10.1002/iub.533.
15. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997; 35 (11): 2819-2825.
16. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9: 148-165.
17. Gusten WM, Hansen EA, Cunha BA. *Acinetobacter baumannii* pseud meningitis. *Heart Lung.* 2002; 31: 76-78. Available in: <http://dx.doi.org/10.1067/mhl.2002.120258>.
18. Lorente C, Del Castillo Y, Rello J. Prevention of infection in the intensive care unit: current advances and opportunities for the future. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8: 461-464. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200210000-00015>.
19. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol.* 2009; 4: 273-278. Available in: <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.09.5>
20. Kim SW, Choi CH, Moon DC, Jin JS, Lee JH, Shin JH et al. Serum resistance of *Acinetobacter baumannii* through the binding of factor H to outer membrane proteins. *FEMS Microbiol Lett.* 2009; 301: 224-231. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01820.x>
21. Choi CH, Lee EY, Lee YC, Park TI, Kim HJ, Hyun SH et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2005; 7: 1127-1138. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00538.x>
22. Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms. *Crit Care.* 2011; 15: 215. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/cc9997>
23. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poiriel L et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet.* 2006; 2: e7. Available in: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.0020007>
24. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (6): 2065-2069. Available in: <https://aac.asm.org/content/51/6/2065>
25. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica.* 2019; 43: e65. doi: 10.26633/RPSP.2019.65.
26. Lin YW, Aye SM, Rao G, Zhou QT, Chan HK, Li J. Treatment of infections caused by Gram-negative pathogens: current status on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of parenteral and inhaled polymyxins in patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (6): 106199.
27. Camacho Silvas LA, Portillo Gallo JH, Rivera Cisneros AE, Sánchez González JM, Franco Santillán R, Duque Rodríguez J et al. Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. *Cir Ciruj.* 2021; 89 (4): 426-434.
28. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0209865. doi: 10.1371/journal.pone.0209865.
29. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 8 de septiembre de 2021]. 30 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>
30. Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM). DOF: 05/06/2018. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018

Responsabilidades éticas: El estudio se realizó de acuerdo con el Reglamento de la LGS en materia de Investigación para la Salud, Artículo 17. El presente reporte se clasificó con riesgo mínimo. Todos los procedimientos se apegaron a las normas éticas, a la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como el código de Núremberg y normas internacionales, el estudio se aprobó por el comité de ética. Los autores declaran que han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este reporte los datos fueron disociados del paciente, lo que impide su identificación, así como la obtención del consentimiento.

Conflicto de intereses: El investigador principal y los participantes declararon no tener conflicto de intereses durante el desarrollo del estudio, ni con el laboratorio ni con la marca de antibióticos utilizados.

ARTÍCULO ESPECIAL

Gestión de la calidad en la complejidad de la atención a la salud del paciente, abordaje inicial del paradigma

Quality management in the complexity of patient health care, initial approach of the paradigm

Sánchez González Jorge Manuel,* Dávila Rodríguez Abraham Amiud,† Rivera Cisneros Antonio E‡

Palabras clave:

Complejidad de los sistemas de salud, derecho sanitario, gestión de calidad en el laboratorio, ética, medicina de laboratorio.

Keywords:

Complexity of health systems, health law, quality management in the laboratory, ethics, Laboratory medicine.

* Academia Mexicana Cirugía, Capítulo Occidente, Instituto Nacional del Aprendizaje, Habilidades e Investigación de las Ciencias, A.C. (INAHIC).

† Medical Legal Center-Salomón & Warner.

‡ Hospital Ángeles León, Universidad del Fútbol y Deporte, Pachuca, Hgo.

Correspondencia:
Dr. Jorge M Sánchez González

Instituto Nacional del Aprendizaje, Habilidades e Investigación de las Ciencias, A.C. (INAHIC).
E-mail: juevesm@gmail.com

Recibido: 21/01/2022
Aceptado: 01/02/2022

**RESUMEN**

La calidad de los servicios de salud del laboratorio obliga hoy ir más allá del tradicional concepto de aseguramiento de la calidad total de los resultados. Se debe considerar la complejidad del sistema, que entraña la cosmovisión del paciente y su familia en su totalidad al momento de prestarle el servicio. Es indispensable adquirir nuevas habilidades, destrezas y competencias socioculturales y emocionales. Las nuevas responsabilidades que debemos atender los profesionales de la medicina de laboratorio, son, entre otras: seguridad del paciente, derecho sanitario, regulaciones ambientales, investigación, bioética, adherencia terapéutica, comunicación deliberativa, salud pública y salud laboral, entre otras, que en lo general no se consideran frecuentemente en la práctica cotidiana. Se realiza un abordaje inicial de esta complejidad, emprendiendo algunas reflexiones y una propuesta de estos aspectos y como pueden contribuir, al tenerlos en cuenta con metodología, en alcanzar una mejor atención inmersa en calidad total. Se revisan algunos de los aspectos del derecho sanitario, comunicación, información y la ética, que los profesionales del laboratorio deben incorporar a la práctica cotidiana. Debemos incorporar nuevas herramientas de medición y control al proceso de calidad total y ampliar las acciones que realizamos.

ABSTRACT

The quality of laboratory health services now requires going beyond the traditional concept of ensuring the total quality of the results. The complexity of the system must be considered, which entails the worldview of the patient and her family as a whole at the time of providing the service. It is essential to acquire new abilities, skills and socio-cultural and emotional competencies. The new responsibilities that Laboratory Medicine professionals must address are, among others: patient safety, health law, environmental regulations, research, bioethics, therapeutic adherence, deliberative communication, public health and occupational health, among others, which in they are not usually considered frequently in daily practice. An initial approach to this complexity is carried out, undertaking some reflections and a proposal of these aspects and how they can contribute, by taking them into account with methodology, in achieving better care immersed in total quality. Some of the aspects of health law, communication, information and Ethics are reviewed, which laboratory professionals must incorporate into daily practice. We must incorporate new measurement and control tools into the total quality process and expand the actions we carry out.

INTRODUCCIÓN

La gestión de la calidad hoy debe ser disruptiva, por la complejidad que entraña. La calidad en salud y sus múltiples componentes: entre ellos su control total, aseguramiento, reingeniería y garantía continua, requieren de una revisión que conduzca a encontrar un

nuevo sustento epistémico. Este principio debe ser de racionalidad aplicable a conceptos tales como; conocimiento, justificación y opinión fundada, basada en datos duros. Porque un sistema de creencias u opiniones puede ser visto como un conjunto de proposiciones, que son generalmente aceptadas, o como un sistema de grados de creencia, y no responder a las nuevas

Citar como: Sánchez GJM, Dávila RAA, Rivera CAE. Gestión de la calidad en la complejidad de la atención a la salud del paciente, abordaje inicial del paradigma. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 140-152. <https://dx.doi.org/10.35366/105032>

necesidades de la atención a la salud.¹⁻³ Por ejemplo, considerar que estamos brindando un buen servicio de calidad, sólo porque nuestros resultados están dentro de los límites de control y del error; preanalítico, analítico y postanalítico, entre los coeficientes de variabilidad inter e intraensayo, sin considerar todas las variables humanas y su complejidad, y sólo basarnos en opiniones, tendremos una calidad de la atención sesgada.

Hoy en día, una de las problemáticas a las que se enfrentan los profesionales de la salud es la saturación de información no científica disponible principalmente en medios digitales, regularmente no verídica, a la que fácilmente pueden acceder los usuarios de los servicios de atención médica. El aumento de mecanismos para obtener información médica ha desencadenado una serie de mitos alrededor de las enfermedades y sus padecimientos, logrando con ello, el temor del paciente al tratamiento médico ante la incertidumbre que genera la falta de claridad de su tratamiento como consecuencia de esa sobrecarga de información en el mundo digital. Estas circunstancias toman especial relevancia cuando el paciente tiene frente a él resultados de estudios de diagnóstico y su correspondiente interpretación, que al no comprenderlos y no contar con un medio formal de comunicación, acude de manera lamentable a fuentes de información secundarias, que no siempre dan el mejor aporte al proceso de atención médica. El resultado es inevitable: se tiene a una persona que derivado de una comunicación no asertiva sobre su verdadera condición, tomar en la mayoría de los casos decisiones incorrectas para su tratamiento, o peor aún, no tendrá acceso al acompañamiento adecuado para poder procesar la información médica a su disposición.

LA COMPLEJIDAD EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE Y SU FAMILIA

Suponer que cumplimos con la calidad, dirigiendo esfuerzos a brindar resultados, estudios, técnicas, procesos y procedimientos, etcétera, y porque los tenemos bajo control, porque además damos cumplimiento a las normas de calidad oficiales y todas las reglamentaciones que obligan al laboratorio clínico actual –que hoy son impostergables–, y al final concluir con la entrega de un buen resultado con base a lo anterior, ya es insuficiente para una apropiada atención total. Es incompleto, si no se considera además la complejidad del paciente y su familia en el momento de brindar el servicio, y este último concepto aún no se aborda en los clásicos de la calidad en el laboratorio, hoy ya no basta.⁴⁻⁷ Se deben incluir tanto en los profesionales de la salud en ejercicio

como en las escuelas de pregrado del área de la salud, estas nuevas habilidades, destrezas y competencias socio-culturales y emocionales. Incorporadas por supuesto, a los conocimientos actuales que se están vertiginosamente generando y que debemos tener en cuenta. Hemos de entender el efecto que le inducen a la práctica profesional los factores derivados de la dinámica social, los debemos observar y analizar desde la óptica y convergencia de diferentes disciplinas como la antropología social, la filosofía y sociología. Estas nuevas responsabilidades que convenimos atender los profesionales de la medicina de laboratorio, son: seguridad del paciente, comunicación deliberativa, derecho sanitario, regulaciones ambientales, investigación, bioética, adherencia terapéutica y salud laboral, entre otros (Tabla 1).⁸⁻¹⁴

La complejidad de un sistema de salud se representa como la multiplicada red de interacciones posibles que puede tener la atención a la salud y la enfermedad de los ciudadanos en una sociedad determinada. De los supuestos de un sistema complejo, como lo es el sector salud y sus relaciones, se acierta que: los elementos que lo componen deben tener interacción, pero son interacciones de corto alcance; los elementos son influenciados y se influyen entre ellos en diferentes momentos, además, en el instante de la verdad, de la atención médica, se convierten en multipropósito. Poseen un gran número de elementos y por ello la predictibilidad es nula, aunque pareciera que siempre sabemos que sucederá, pero sólo desde nuestra perspectiva. Pero reflexionemos que pasa después, cuando el paciente tiene en sus manos el resultado de un estudio y la forma en que lo afecta, como apreció la atención que le dimos como ser humano afectado en su salud, no lo consideramos, y no es predecible. Luego entonces, las interacciones no son lineales, ni equilibradas. Así es la complejidad de los actos de salud que encontramos en el sistema de salud mexicano, al ser su sistema multifraccionado con diferentes organizaciones, que tienen complejas relaciones funcionales con los pacientes, donde la salud se gestiona en forma diferencial, tanto para los que producen económicamente, como para

Tabla 1: La complejidad de la atención a la salud y el paciente debe cambiar nuestro actuar, reflexión.¹²

«En la Gestión de la Calidad Total está inmersa la complejidad de los servicios de salud y el paciente, por ello debemos navegar por las mismas aguas, pero controlando las tácticas en un nuevo buque, girando a verlas con nuevos ojos».

los no incorporados al proceso productivo del país (no derechohabientes) y además, la interacción de los pacientes entre lo público y lo privado, muchas veces por la incapacidad o por la ineficiencia del primero entre otros factores. Así, los recursos financieros de cada sector o subsistema apoyan diferenciadamente la calidad y sus niveles.¹⁵⁻¹⁷ También, al interior de las mismas organizaciones del sector salud, existen múltiples relaciones funcionales de carácter difuso respecto al paciente y su familia. En estas estructuras funcionales fraccionadas al interior, el paciente y su familia tienen múltiples y diversas vivencias, experiencias y resultados, por ejemplo en: La atención primaria, urgencias, laboratorio, consulta externa, hospitalización etcétera, y cada una de ellas con diferente complejidad.

Entonces nos debe surgir una reflexiva pregunta; ¿si los sistemas de salud son complejos, que tan compleja es la calidad de los mismos? Sin duda estamos frente a un sistema reduccionista o relativizado de la calidad, donde solamente estamos controlando la «punta del iceberg». Si reflexionamos sobre un escenario de la demanda de servicios y recursos, en la lógica económica del sistema de salud, generalmente la insatisfacción se va a presentar a mayor demanda con menores recursos, si esto persiste caeremos en crisis y en ese momento la calidad no importa, debemos resolver en la inmediatez, como lo hemos visto al paso de los años. A mayor cantidad de recursos y menor demanda, aparentemente se presenta mayor satisfacción, pero aquí tampoco es importante la calidad, porque con la satisfacción que se genera, la percepción de calidad aparenta ser buena, y se continúa ignorando la complejidad del paciente y su cosmovisión. Sólo prevalecen las opiniones como aseveración de buena calidad entorno a un resultado, quizá esperado por el equipo de salud, pero no el de mejor calidad total para el paciente y sus familiares. Esto nos vuelve a llevar a la reflexión de cuáles son los tipos de evaluación, que generalmente aplicamos en el proceso de calidad y su valoración. ¿Qué papel juegan los pacientes en el control de la calidad, control y medición que aplicamos? Pensemos en una arista de esta complejidad, si sólo escuchamos las quejas y la insatisfacción de los pacientes, el laboratorio siempre será malo, por tanto la calidad de la atención será deficiente si solo escuchamos las quejas o la insatisfacción (Tabla 1).

Los procesos y fenómenos de la salud-enfermedad, consideran la insuficiencia de cada uno de ellos aisladamente, pero ninguno de estos dos abordajes en forma parcial puede dar cuenta de la necesidad de una síntesis apropiada. La salud no es la mera ausencia de enfermedad, se trata más de un complicado estado que permite

la máxima utilización del potencial sistémico de los seres humanos para su desarrollo pleno.⁵ En adición, hoy día, Influida por el acceso a la información por parte de los pacientes y sus familiares (era de la información), al momento del contacto con el sistema de salud de todo tipo (primer a tercer nivel, público o privado), modifica la cosmovisión del paciente sobre los procesos de salud-enfermedad descritos y puede generar una concepción epistémica muy diferente a la del profesional de la salud que le atiende.^{7,9,10-12}

Ahora, sin duda acelerado por efectos socioeconómicos de la pandemia por SARS-CoV-2, que trastoca paradigmas de la humanidad y, entre muchos otros, han ido intensificados por la proliferación de las tecnologías de la información, originando mayores accesos al conocimiento, infodemia y falsas noticias, que modulan el comportamiento humano y la percepción de la calidad entra en complejidad. Por otra parte, la apreciación de servicios de salud rebasados en su capacidad, falta de medicamentos y poca atención a enfermedades crónicas e incremento de la mortalidad, entre muchos otros, han cambiado la forma de percibir y exigir los servicios de salud. Generando con ello incompreensión por la aparente falta de responsabilidad constitucional de los gobiernos en atender el derecho del acceso a la salud y de los profesionales de la salud en lo individual. Por eso, debemos entender que la atención a la salud funciona como una red fractal –concepto vigente desde hace años– dada su complejidad. Debemos entonces abordarla mediante una estrategia metodológica. Esta red fractal de salud tiene fundamento en el caos y no linealidad, en la geometría fractal, en la emergencia y sistemas dinámicos, borrosidad y teoría de las redes. Estas últimas constituyen ejes de renovación paradigmática que incorporan, analizadas metodológicamente, un enorme potencial de avance en la producción de conocimiento científico y desarrollo tecnológico en el área de la salud.^{10,12-15} Lo que nos lleva a preguntarnos, ¿Existe una inapropiada conducción del estudio de la calidad en las ciencias de la salud?, ¿Es suficiente el estudio y control lineal de la calidad que hasta ahora efectuamos? Con los resultados y percepciones a la vista, evidentemente no es suficiente.

Debemos acceder a la transdisciplinariedad como estrategia metodológica para comprensión de la complejidad y considerar todas las líneas resultantes en la construcción de la calidad total en la complejidad del paciente y los sistemas de salud. El laboratorio no puede mantenerse como una ínsula desarticulada de los sistemas y subsistemas de salud. Debemos, en ese contexto, propiciar la reflexión de esta complejidad de los servicios de

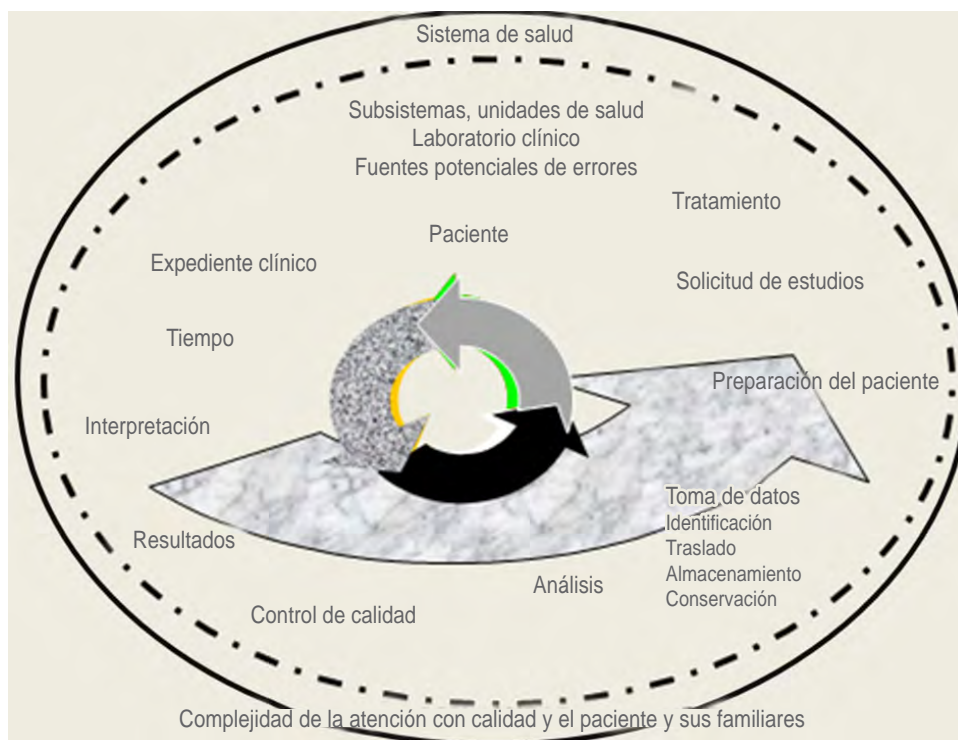


Figura 1:

Sistema de salud y subsistemas (subsistema laboratorio clínico).¹²

salud entre los profesionales con quienes interactuamos desde el laboratorio, que debe ser de estricto sentido colaborativo (Figura 1). Más aún, consideramos que debe incluirse este nuevo concepto colaborativo en la formación de pregrado. En conclusión, tenemos la obligación de practicar la Gestión en la Calidad total inmersa en la complejidad de la interacción humana. Realizar evaluación de la calidad con herramientas adicionales, como por ejemplo la metodología Expost. En la atención de calidad en el futuro inmediato, impera la gestión en la complejidad del paciente. Que involucra clarificar y hacer efectiva la complejidad de estas interacciones en todo el sistema de salud y con todos los involucrados, Y por si no fuera suficiente, no descuidar las implicaciones de: los determinantes sociales de la salud, la responsabilidad profesional, la seguridad del paciente y el error en el **área** de la salud; sus tipos, prevención, y por supuesto, la apología como instrumento de calidad.¹⁶⁻¹⁹

Para entender la complejidad del sistema de salud e incorporar al paciente en este nuevo concepto de la gestión de calidad, debemos ubicar primero ¿qué tanta disposición al cambio tenemos?, y definir en dónde estamos parados para de ahí actuar. Podríamos, para dar respuesta a la interrogante utilizar por ejemplo, la metodología del Modelo transteórico de Prochaska, para realizar nuestra mejor estrategia.²⁰

LA ÉTICA CONTRIBUYE A LA CALIDAD

Dentro de las relaciones humanas, la relación médico-paciente es una de las más complejas e intensas, ya que tanto paciente como médico dependen mutuamente del saber del otro, de su deseo de sanar y de su compromiso en el proceso terapéutico. Es una interacción entre personas que tiene su origen en el quehacer clínico y constituye el núcleo fundamental de la medicina. Este vínculo ha sido conceptualizado desde el punto de vista legal como un contrato, generalmente no escrito, sustentado entre personas autónomas, que son libres de iniciar o romper esta relación en la medida en que el paciente no sea abandonado. Sin embargo, hay que entender que esta relación, más que legal se basa en la ética y en la deontología, y uno de los nexos más antiguos que han existido es entre la filosofía y la medicina. La definición de Ética de la Universidad Georgetown de Washington, una de las más aceptadas en el mundo, dice: «Es el estudio minucioso del acto humano en las ciencias de la vida y de la salud, a la luz de los principios y los valores morales». Mientras que la deontología es la ciencia o tratado de todos los deberes, el deber ser. En este sentido, la deontología médica es el conjunto de principios y reglas éticas que deben inspirar y guiar la conducta profesional de la salud.

La *lex artis Médica ad hoc* considera que los principios deontológicos y científicos de la práctica médica y de toda profesión ligada a la salud, como el conjunto de reglas para el ejercicio médico contenidas en la literatura universalmente aceptada, basadas en la evidencia científica, que establecen los medios ordinarios para la atención médica de todas las disciplinas y los criterios para su empleo. Los principios Éticos de la práctica profesional se agrupan en el conjunto de reglas bioéticas y deontológicas universalmente aceptadas para la atención médica. En México se encuentran en constante evolución y se integran diferentes ordenamientos, entre ellos: 1) La literatura magistral: La empleada en las instituciones de educación superior para la formación del personal de salud. 2) La bibliohemerografía indexada (medicina basada en la evidencia): La contenida en publicaciones autorizadas por comités nacionales especializados, revisada por pares calificados, en indexación y homologación por instituciones *ad hoc*. 3) Guías de práctica clínica y las publicaciones emitidas por instituciones moralmente reconocidas, que refieran resultados de investigaciones para la salud. 4) Las publicaciones que demuestren mérito científico y validez estadística. 5) Los criterios que fije el Consejo de Salubridad General, la Comisión Nacional de Bioética, la Secretaría de Salud y los Consejos de certificación de las diferentes disciplinas de la salud. 6) Los criterios emitidos por las comisiones *ad hoc* autorizadas por la Secretaría de Salud, Los Códigos Deontológicos de Colegios y Consejos de las diferentes ciencias de la salud (Comisiones de investigación, ética y bioseguridad).²¹

En ese sentido las recomendaciones generales al laboratorio y los médicos que refieran pacientes deben considerar al menos: 1. Solicitar únicamente las pruebas de laboratorio cuyos resultados ayuden a resolver aquellas preguntas clínicas que tengan relevancia en la toma de decisiones referentes al paciente; 2. Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, utilizar los valores de referencia aceptados para la población que atiende; 3. Aprobar y estandarizar cómo preparar al paciente para un examen o cómo adquirir y preservar el material que se precise para una prueba, y contar con el expertise suficiente para explicar el resultado obtenido y en su caso, porque no corresponde con el estado clínico del paciente. Contar dentro del programa de calidad y la seguridad del paciente, la incorporación de pautas para el respeto a los principios éticos inherentes a esta práctica, como un conjunto de reglas morales en beneficio de sus pacientes, ahora incluidos en un marco legal definido, pasando a ser obligatorios. Bajo el adagio popular que dice: «*la ignorancia de la ley no exime de su cumplimiento*», es importante se considere la existencia del compromiso moral y legal

de cumplirlos. Recordando que la deontología se sustenta en los marcos jurídico y moral.²²

El acto médico se basa en el principio de universalidad e implica que todas las personas son iguales, sin distinción de nacionalidad, credo, edad, sexo, preferencias o cualquier otra característica. Por tanto los derechos humanos se consideran prerrogativas que le corresponden a toda persona por el simple hecho de serlo. El principio de interdependencia implica que todos los derechos humanos se encuentran vinculados entre sí, de tal forma que el respeto y garantía, o bien, la transgresión de alguno de ellos, necesariamente impacta en los otros derechos. También se basan en el principio de indivisibilidad significa que todos los derechos humanos son infragmentables sea cual fuere su naturaleza. Cada uno conforma una totalidad, de tal forma que se deben garantizar los derechos en esa integralidad por el estado, pues todos ellos derivan de la necesaria protección de la dignidad humana.²¹⁻²³

El principio de progresividad expresa que el estado debe formar en todo momento una mayor y mejor protección y garantía de los derechos humanos, de tal forma, que siempre estén en decidida evolución y bajo ninguna justificación en retroceso. Si bien es cierto que el Código de Ética de un laboratorio expresa su política institucional, pública o privada, debe vincular las necesidades de los pacientes con las metas de la Medicina de Laboratorio, para establecer y hacer explícitas sus condiciones éticas y morales; asimismo representa un compromiso con los valores de la organización y establece el actuar como referencia para el comportamiento para hacerle patente al paciente que recibirá atención personal, con oportunidad, privacidad y veracidad, inmersas en los principios éticos. Lo anterior incluye el no otorgar dicotomía por el envío de pacientes, una práctica carente de ética que desafortunadamente continua presentándose en algunos casos y puede afectar al paciente. Todo laboratorio debe actualizar permanentemente su código de ética y hacerlo del conocimiento a sus pacientes, además de su registro en las instancias correspondientes.^{23,24}

MEDICINA DE LABORATORIO Y EL DERECHO SANITARIO

Si bien es cierto, a lo largo de la atención médica que recibe un paciente, existen diversos momentos donde una comunicación asertiva es requerida, la regulación vigente en México contempla la comunicación de la información previo a cualquier procedimiento médico, incluso un estudio de laboratorio, por medio de las denominadas cartas de consentimiento informado que si tienen una regulación específica; sin embargo, existe

un vacío legal en lo que refiere a la comunicación de información post-procedimiento médico, esto es, cómo manejar la entrega, interpretación e información de los resultados de estudios de diagnóstico, la información del resultado de la cirugía o tratamiento médico autorizado y ejecutado, y en general esa segunda parte que contiene la información médica del resultado del procedimiento médico previamente autorizado, a fin de que el usuario de los servicios médicos, tenga elementos para seguir en pleno ejercicio de su derecho de libre autodeterminación, definir qué acciones tomar al respecto.

La presente sección se dedicará a la presentación de la situación legal en la que se encuentra la comunicación de información médica, partiendo de la descripción de los momentos importantes en una relación médico-paciente. Una vez establecido eso, se presentará el marco jurídico que regula la atención médica, así como las cartas de consentimiento informado, estas últimas con la finalidad que sean el punto de partida para plantear una propuesta sobre los métodos para regular la información que debe transmitirse tras someterse a algún proceso médico de cualquier naturaleza.

La relación que ocurre entre un profesional de la salud y un paciente (y sus familiares cuando sea el caso), no es espontánea, si no que conlleva un cúmulo de momentos, mismos que pueden prorrogarse dependiendo del caso. Se podría decir que el origen es con el padecimiento del paciente. Una vez identificado por éste, acude a un establecimiento que preste servicios de atención médica, en donde será atendido por un profesional de la salud. Según el deber ser de las cosas, el profesional de la salud, basado en su experiencia, le orientará en los posibles diagnósticos de su padecimiento, en su caso indicará los estudios de diagnóstico necesarios para determinar con mayor precisión un diagnóstico, consecuencia de ello, el tratamiento individualizado más adecuado para el paciente, así como los riesgos y beneficios del mismo.

Esta relación, por tanto, deriva de lo que en el gremio médico se conoce como la atención médica. De acuerdo con el Artículo 32 de la Ley General de Salud (LGS), la atención médica se define como «el conjunto de servicios que se proporcionan al individuo, con el fin de proteger, promover y restaurar su salud». A su vez, se establece que las actividades deben de ser preventivas, curativas, de rehabilitación y paliativas (Artículo 33 LGS).

Esta práctica deriva del Derecho Humano a la salud, que en México se encuentra reconocido en el Artículo 4 Constitucional, el cual establece que «Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud

[...]». A su vez, también es reconocido por los tratados internacionales de los que México es parte, como lo son el Pacto Internacional de los Derechos Económicos, Sociales y Culturales (Artículo 12), el Protocolo Adicional a la Convención Americana sobre Derechos Humanos en materia de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (numerales 10.1, y 10.2, incisos a, d, e y f) en el que se reconoce a la salud como un derecho fundamental, y la Declaración Universal de Derechos Humanos (Artículo 25).

Con base en el marco jurídico anteriormente planteado, para que la atención médica cumpla la función de garantizar el derecho a la salud, ésta deberá prestarse siguiendo los lineamientos que las regulaciones vigentes establezcan. Uno de esos requisitos es otorgar al paciente y a sus familiares (de ser el caso), «información completa sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento correspondiente». ²⁵ Misma que suele compartirse de manera oral al paciente, o en todo caso, por medio de una carta de consentimiento informado.

En el presente artículo se ha ahondado en la importancia que tiene la complejidad de la calidad de la atención al paciente y la comunicación en la relación médico-paciente, aunado a ello, otro elemento importante de esta relación es la información, ambos elementos toman especial relevancia cuando los profesionales de la salud y sus auxiliares comunican al paciente información sobre su estado de salud. Si esta comunicación es asertiva, se protegen los derechos humanos la salud y a la libre autodeterminación de la persona para elegir y tomar el tratamiento que más le convenga, a este último de manera deliberativa, pues el paciente tendrá la información necesaria para poder tomar una decisión libre e informada sobre el camino a tomar para su tratamiento. Como consecuencia, la calidad de la atención a ojos del paciente será superior, en la medida que la información previa y posterior del acto médico, sea adecuada, aun cuando el procedimiento sea el mismo.

Actualmente, la legislación indica que el paciente deberá recibir la información completa sobre su diagnóstico y tratamiento previo a someterse a él, éste se podría clasificar como el primer momento de transmisión de información, mismo que queda resuelto por medio de la obligación de proporcionar al paciente una carta de consentimiento informado, que describa los elementos de: a) Padecimiento, b) Procedimientos, c) Riesgos y b) Beneficios, estos de manera personalizada a la situación y circunstancias particulares del paciente. Bajo la óptica de los autores, el segundo momento de recibir la adecuada información, debería ser cuando se entreguen los resultados del procedimiento médico, quirúrgico o estudio de laboratorio autorizado.

En lo que respecta al primer momento, el legislador optó por crear un instrumento legal que en la práctica se denomina la carta de consentimiento informado. Este es un documento escrito y firmado «por el paciente o su representante legal o familiar más cercano en vínculo, mediante los cuales se acepta un procedimiento médico o quirúrgico con fines diagnósticos, terapéuticos, rehabilitatorios, paliativos o de investigación, una vez que se ha recibido información de los riesgos y beneficios esperados para el paciente».²⁶ Su objetivo principal es que el paciente pueda decidir en pleno ejercicio de su derecho a la libre autodeterminación someterse o no, a sabiendas de las circunstancias en las que se encuentra y las posibilidades que tiene para mejorar.

De acuerdo con la legislación vigente, los eventos que requieren forzosamente de una carta de consentimiento son:

1. El ingreso hospitalario.
2. Los procedimientos de cirugía mayor.
3. Los procedimientos que requieren anestesia general o regional.
4. La salpingoclasia y vasectomía.
5. La donación de órganos, tejidos y trasplantes.
6. La investigación clínica en seres humanos.
7. La necropsia hospitalaria.
8. Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos considerados por el médico como de alto riesgo.
9. Cualquier procedimiento que entrañe mutilación.

Independientemente del proceso del que se trate, en cuestiones de fondo, éste deberá de contener el nombre o denominación del padecimiento, nombre del procedimiento médico, quirúrgico o estudio médico, en qué consiste, riesgos frecuentes del procedimiento sustentados en literatura médica y riesgos individualizados del paciente de acuerdo a sus propias condiciones personales, así como los beneficios esperados. A su vez, se propone que también se incluyan los cuidados postprocedimiento, esto es, aquellas condiciones particulares que debe seguir el paciente para el éxito del procedimiento, tales como seguir las indicaciones médicas al pie de la letra, tomar los medicamentos en sus horarios, cuidados de reposo, vitales para tal fin. En la sección que se explica en qué consiste el procedimiento, el profesional de la salud deberá dar una descripción detallada del mismo, describirá paso a paso qué se planea hacer y quienes participarán. En cuando a los riesgos y beneficios, se deberá de hacer una relación directa de estos con el diagnóstico, y explicar al paciente cómo es que los beneficios son mayores a los posibles riesgos (tanto normales como anormales)

del procedimiento. Por último, se recomienda agregar una sección sobre cuidados que deberá tener después del procedimiento.

Este documento va dirigido exclusivamente al paciente, y es por ello que sólo éste es quien debe aceptar el procedimiento mediante la firma de la carta en cita. Su firma representa que está consciente de la información que se presenta, la entiende y asume la responsabilidad de someterse al procedimiento. Por otra parte, es el vehículo a través del cual, el profesional de la salud salvaguarda los derechos de la salud y de la libre autodeterminación de la persona para decidir sobre su tratamiento médico.

Como se puede observar, la ley establece las características que esa información debe de darse, y da criterios obligatorios a seguir, situación que no sucede para el segundo momento de transmisión de información. Ni el Poder Ejecutivo, ni los legisladores se han detenido a plantearse la posibilidad de establecer cómo y bajo qué requisitos se debe de comunicar el resultado de un determinado estudio de laboratorio o procedimiento médico al paciente, en función de procedimiento médico autorizado.

Un elemento importante del consentimiento informado es el de riesgos y beneficios. En ese apartado se le plantea al paciente la imagen completa de probabilidades, tomando en cuenta sus circunstancias particulares; sin embargo, nada se ha desarrollado sobre lo que ocurre después del procedimiento médico, esto es, si el resultado de éste fue o no exitoso, y cómo proporcionar la información en un caso y en otro, señalar si existen alternativas diversas en caso de que no se hubieran obtenido los beneficios especificados, o incluso de manera parcial a los esperados.

El estado actual de la legislación muestra un sistema de salud más enfocado a la tramitología del procedimiento, en lugar de enfocar sus esfuerzos en el objeto de la atención médica, i.e. recuperar el estado de salud del paciente dentro de sus posibilidades y a una atención con calidad total. Pareciese que es más importante tener un permiso para actuar, que lo que motiva la acción, es decir, el resultado. En ese mismo sentido, se demuestra otra problemática, y es la falta de complementariedad entre los profesionales de la salud y sus auxiliares. Esto debido a que las interpretaciones de los resultados (cuando las hay), suelen ir dirigidas a los médicos tratantes y no a los pacientes, existiendo una fuerte discusión legal, sobre quiénes son los que deben recibir la información.

Tomemos como referencia la siguiente situación a manera de ejemplo: un paciente acude a un laboratorio clínico para realizarse un grupo de estudios de valoración previo a ingresar a una intervención quirúrgica. El estudio

arroja un resultado positivo en VIH, ésta información le llega al usuario de los servicios de atención médica por correo electrónico, sin ninguna explicación agregada, el laboratorio realizó su función de forma adecuada técnicamente, utilizando toda la tecnología disponible para ello, incluso notificó de forma adecuada a la autoridad sanitaria sobre el resultado por disposición legal, pero dejó de lado el alto impacto que representa en la vida de un paciente una información de estas características, el mecanismo de comunicación podría hacer la vida de esta personas diferente, donde, los valores de referencia que se muestran en sus resultados fueran algo más que números, como por ejemplo si recibiera información de grupos de apoyo, sólo como ejemplo, en general la información necesaria para continuar su tratamiento médico y su vida, de otra forma lo único que el paciente percibe es una situación que además de ser lamentable, trae una carga emocional fuerte, dados los mitos que rodean esa y otras enfermedades. En este momento, la información que leyó será un parteaguas en su vida.^{23,24}

De este caso se debe de resaltar lo siguiente. En primer término, la información que se proporciona por los laboratorios clínicos suele ser muy técnica, con valores de referencia y la técnica utilizada, y sólo en algunos estudios viene acompañada de una interpretación, cuando los lee el usuario de los servicios de atención médica, esto provoca un primer enfrentamiento de éste con datos que no le son legibles, provocando una brecha informativa. En segundo lugar, podría venir acompañado de la posibilidad aún menor, pero cierta de error, como el caso de un «falso positivo o negativo», de acuerdo a las circunstancias de cada caso, pues no pasa inadvertido que el laboratorio clínico casi siempre carece de la información clínica del paciente para proporcionar una información global y completa al paciente.

Distinto es cuando se cuenta con un mecanismo enfocado en el paciente, en el que se incluye un documento también por escrito, en un lenguaje claro y fácil de entender, que acompañe los resultados de estudios de laboratorio y en el caso de otros procedimientos médicos o quirúrgicos, se entregue después del procedimiento médico al que fue sometido el paciente, el cual deba cumplir con elementos esenciales; por ejemplo, si se cumplió o no con el objetivo del procedimiento autorizado, las situaciones que surgieron que pudieron impedir lo programado, así como las alternativas que se tienen en un nuevo momento, postprocedimiento.

De igual forma no menos importante destacar, que se debe plantear la posibilidad de desarrollar un protocolo para informar resultados de laboratorio especiales. Estos que para el médico o responsable del laboratorio podría

resultar una rutina, pero que para el paciente representa lo más valioso que tiene, que es la salud y su vida. En estas situaciones, la manera en que la información se transmite es crucial, pues de ello depende cómo la procesa el paciente. A su vez, determinará la libertad bajo la cual tomará las decisiones subsecuentes, puesto que la presión y la falta de información podrían encaminarlo a decidir de manera prematura y equivocada.

Otros elementos que pudieran incluirse serían las alternativas existentes, de ser el caso, los datos de agrupaciones de personas con el mismo diagnóstico, asociaciones civiles de apoyo, los mecanismos en su caso de rehabilitación, entre otras. Lo que cierto es, que el reto de la información médica es fundamental en la atención médica, lo que habría que plantear a los legisladores y los líderes de laboratorios clínicos y sus especialidades.

La relación médico-paciente suele dañarse por las brechas informativas que existen entre sus dos partes. Actualmente se ha modificado la relación médico-paciente, que pareciera le preocupa más tener los documentos necesarios para defenderse en caso de que las cosas no salgan según lo programado, que el bienestar del propio paciente. El consentimiento informado es un gran paso, que permite al paciente informarse sobre su condición y las opciones que tiene de tratamiento, sin embargo, falta un acompañamiento al paciente postoperatorio o postresultados de laboratorio, que permita cerrar el círculo de información, y evite que esta pierda su cauce; así, se podría incluso hablar de evitar muchas de las demandas de responsabilidad médica que existen, puesto que el paciente estaría en el entendido del paso a paso de su cirugía, tratamiento o resultado de laboratorio.^{23,24,27}

En síntesis, la información de la atención médica en todos sus sentidos es vital, pues el mismo procedimiento médico, quirúrgico o de laboratorio, será de mayor calidad, no sólo por los equipos, tecnología y procedimientos que utilice, sino, sobre todo, por la calidad y momento en que se proporciona información al paciente, donde al usuario de los servicios de atención médica, no le quede duda, que nos importa.

LA COMUNICACIÓN

Reflexionemos sobre el reclamo no totalmente explícito que hace la sociedad a los profesionales de la salud por su inapropiada comunicación, que inconscientemente añora al profesional hipocrático empático y deliberativo, pleno de herramientas comunicativas, con mirada perspicaz, que escucha con atención en reciprocidad a la confianza depositada y que reflexiona sobre lo dicho y lo visto. El proceso de la comunicación es elemento esencial de la

misma *ars medica*, que actualmente se traslada al buen comunicador contemporáneo: mirar y escuchar en primer lugar, después pensar y reflexionar, finalmente expresar de modo comprensible. La relación médico-paciente se ha visto deteriorada, la confianza y la colaboración mutuas se han perdido por diversas influencias: los cambios en la dinámica social, en los valores y convicciones sociales, apareciendo una actitud diferente y más crítica hacia el equipo de salud, fundamentada en una conciencia encaminada a su autodeterminación e individualismo, fomentadas a su vez por el fácil acceso a la información; y por otro lado la exigencia colectiva de hacer explícitos sus derechos, deberes y obligaciones. Todo ello confrontado con frecuencia con la inadecuada actitud con experiencias negativas y escaso entrenamiento en el manejo de sus emociones, y el desconocimiento de todos los factores que intervienen en la relación médico-paciente.

La confianza en la relación entre el profesional de la salud y su paciente se logra a través de una apropiada comunicación, y es trascendental para lograr una alianza terapéutica dirigida a que el enfermo recupere su bienestar. Existen comportamientos del profesional que incrementan la confianza del paciente: el mejor ejemplo es el interés en conocer cómo experimenta su paciente la enfermedad y el padecer. Los currículos de las escuelas del área de la salud y especialidades privilegian el conocimiento técnico-científico sobre las habilidades sociales. Esta perspectiva ha demostrado ser obsoleta, pues las competencias requeridas hoy por los médicos van más allá del simple conocimiento técnico y científico; se necesita la comprensión de las dimensiones humanas de la relación médico-paciente, a través de las competencias socioafectivas representadas por tres componentes: a) aptitudes y rasgos de personalidad, b) conocimientos adquiridos durante la formación universitaria, c) experiencia adquirida en la práctica profesional. Históricamente muchos modelos de comunicación han

descrito esta relación médico-paciente, el más común y prevalente hasta nuestros días es el asociado a una actitud paternalista biologista y reduccionista, es por ello que para comprender mejor la actitud del profesional de la salud y clasificarlas, se han descrito diferentes modelos desde la perspectiva conductual para intentar identificar el rol de cada integrante en la relación médico-paciente, incluidos detalles de comportamiento del médico proveedor de servicio y explicar también como los valores del paciente se contemplan en la toma de decisiones terapéuticas sobre su enfermedad. El modelo deliberativo es el que mejor se ajusta a las necesidades del paciente inmerso en la complejidad de su atención a la salud, donde la discusión y el dialogo le permite entender lo complejo de su enfermedad y como el sistema lo aborda y trata, con base a la mayor evidencia científica (Figura 2).

La comunicación asertiva es un esfuerzo de síntesis, el mensaje básico de la aserción es: «esto es lo que yo pienso, esto es lo que yo siento; así es como yo veo la situación», sin afectar o degradar la otredad, en actitud siempre conciliadora y abierta a la negociación. El individuo que se comporta asertivamente suele defenderse bien en sus relaciones interpersonales, siempre está aprendiendo, está satisfecho de su vida social y tiene confianza en sí mismo para cambiar cuando necesite hacerlo, es expresivo, espontáneo, seguro y capaz de influenciar a otros. La atención al paciente se ve influenciada por diferentes tipos de práctica, relación y comunicación. Si realizamos un modelo predictivo para conocer la satisfacción del paciente ceñida de calidez humana y apego a la ciencia con el mejor resultado, encontraremos que no todo es correcto desde la perspectiva de la complejidad, porque muchos factores influyen, muchos de ellos imperceptibles como la variabilidad biológica y la interacción de todos los subsistemas ya mencionados. ¿Cuál es el tipo de práctica y atención que queremos ejercer? Analicémosla desde la perspectiva estadística Bayesiana para poderla cuantificar,



Modelo	Acciones del médico	Decisión terapéutica	Valores y preferencias del paciente	Observancia preferencias paciente
Deliberativo	Dialogar preferencias y tipos de Tx	Paciente	Desarrollados por la discusión y diálogo	
Informativo	Proveer información, opciones y resultados	Paciente	Predefinidos por paciente	
Interpretativo	Proveer información y ayuda identificación de valores y recomienda tratamiento	Paciente	No reconocidos por el paciente, necesita clarificación e identificación	
Paternalista	Seleccionar la mejor opción para el paciente	Médico	Predefinidos por el médico	
Instrumental	Seleccionar Tx que garantiza objetivos del médico	Médico	No se observan	

Figura 2: Modelos de relación médico-paciente.

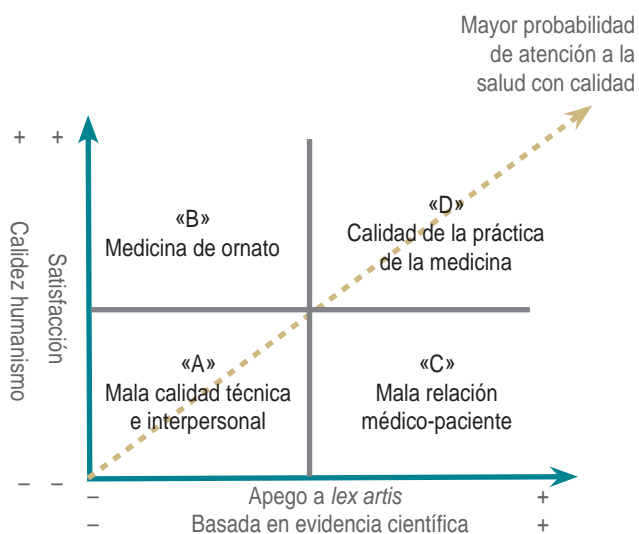


Figura 3: Tipos de práctica médica encontrados con mayor frecuencia (Modelo predictivo de comunicación médico-paciente).¹²

conocer y predecir cuál es la proyección de la calidad con que estamos ejerciendo, y tomar las medidas para ir al mejor vector del tipo de atención que requieren nuestros pacientes, como se aprecia en la tabla de contingencias de la *Figura 3*, donde busquemos la mayor satisfacción y calidez para el paciente y practiquemos la medicina de laboratorio basada en la mayor evidencia científica y con calidad total de nuestros resultados. Podemos brindar una atención enfocada sólo a la satisfacción y las amenidades, el paciente puede estar muy satisfecho, pero no tener resuelto su problema con base a la evidencia científica, a lo que llamamos medicina de ornato que no tiene calidad científica y tal vez un trato muy aceptable y muy buena comunicación. En el otro extremo está la priorización de la atención basada en la evidencia y las mejores prácticas de la *lex artis* médica que resuelven en forma óptima el problema de salud, pero en la esfera emocional, en la comprensión de la cosmovisión del paciente no se considera, no se tiene comunicación con el paciente, es lo que llamamos «mala relación médico-paciente».^{24,28-31} Debemos buscar aplicar todas las nuevas herramientas de la comunicación, ceñidas de una práctica basada en la evidencia científica.

DISCUSIÓN

Como ya se mencionó, sino estamos atentos a la evolución y efectos del Derecho Sanitario y como afecta nuestra práctica profesional, más allá de lo que tradicionalmente concebimos, no estaremos accediendo a una práctica de

calidad completa. Porque debemos incorporar y estar pendientes de los avances y alcances en esta rama del derecho, como ejemplo de ello, por ser de lo más reciente, a finales de 2021, se avanzó en la judicialización de la salud. La Suprema Corte de la Nación resolvió un amparo en el cual realizó un análisis profundo en la atención a la salud que ya se sabía pero, al ser promulgado desde el ámbito judicial es relevante y digno de ser analizado. En él se recuerda y afirma que para garantizar el derecho a la salud se deben valorar cuatro criterios: el primero: mediante el cual se debe diagnosticar, curar, revertir o controlar el deterioro de la integridad física y psíquica de una persona específica; segundo, que corresponde al deber del estado a garantizar que el tratamiento sea adecuado; tercero, a través de cual el estado deberá garantizar que el tratamiento que necesite el paciente se provea de forma oportuna, permanente y constante; y finalmente, que los establecimientos que presentan servicios de atención médica lo hagan de acuerdo con los estándares más altos de tecnología y especialización médica. Sin duda en su mayoría se refieren a la responsabilidad del estado, pero también implica a la práctica privada (como las aseguradoras médicas, [Instituciones de Seguros Especializadas en Salud (ISES)], y de ahí extenderse a prestadores privados contratados. La migración de los pacientes es frecuente entre los diferentes sistemas de salud al estar tan fragmentados en nuestro país. Se aprecia que el Poder Judicial ya refiere que la calidad de la atención debe de ofrecerse mediante los más altos estándares de tecnología y especialización médica, sin duda asociados a la certificación de la calidad.^{22,24,29}

La necesidad de abordar desde diferentes ángulos los fenómenos y hechos que ocurren en la sociedad es pertinencia de las ciencias sociales y una condición *sine qua non* para garantizar el desarrollo y conocimiento del mundo que nos rodea, especialmente cuando la sociedad se encuentra en transformación y ruptura con la tradición. La reflexión sobre la dimensión valorativa resulta para algunos especulativa y hasta intrascendente. La fuerte tendencia pragmática que domina las presiones sociales cotidianas desvía la atención de los valores en la práctica diaria. Pareciera que el ritmo de vida conduce a eludir la apreciación de un ámbito de valores dinámicos y en constante cambio, que como ya he mencionado, el ámbito de la salud y la práctica profesional no se escapa, es más, dada su importancia al ser humano, incide a ser de las más sensibles. La cambiante dinámica de la sociedad actual marcha a la par de una excesiva cuantificación y mecanización de diversas manifestaciones de la vida moderna que generan la ruptura de algunas de nuestras creencias y la alteración de valores

socioculturales. Tal proceso de ruptura y alteración se evidencia en cierta incertidumbre en cuanto a la concepción del ser humano, de la sociedad, de la cultura y de nosotros mismos. Los valores y la moral parecen estar cuestionados. La falta de credibilidad y la desideologización parecen generalizadas. ¿Cómo justificar entonces un discurso ético en la sociedad actual? ¿Cuál es la moral actual?, ¿Qué principios orientan al individuo en su actuar hoy en día? La dinámica social cotidiana es el producto de las tendencias sociales de la época; en este sentido, los individuos manifiestan interpretaciones valorativas y formas de actuación cultural propias del momento histórico que viven. Por ello, quienes estamos involucrados en la acción profesional –especialmente en el ámbito de la salud– debemos considerar siempre el contexto socio-histórico en el cual nos desenvolvemos, atendiendo los sistemas de valores vigentes en la cultura y en la sociedad. Es evidente por consiguiente que el desarrollo de la sociedad depende de la participación de todas las personas, cada una de ellas con su esfuerzo puede construir una sociedad más justa y así contribuir al bien común. Sin embargo, durante los últimos años hemos sido avasallados como colectivo social, por acontecimientos que de una forma u otra han afectado nuestra cotidianeidad. La peculiar situación de crisis que vivimos se viene gestando a mediados del siglo pasado, marcada por la aplicación de políticas sociales, culturales, económicas, científicas y técnicas, sostenidas por lógicas, que dado el resultado parecerían inapropiadas, ya que han conducido a nuestra sociedad al límite, y en forma concomitante se han trastocado las bases éticas que la sustentaban.

La corriente del relativismo ha extendido la concepción de que todo conocimiento, toda norma ética y toda estructura social son relativos a un tiempo y a un lugar determinados; que pueden perder toda vigencia porque suponen que todo cambia y todo se transforma, el cambio por el cambio mismo, negando así la existencia de un orden esencial. Sin embargo, no se puede negar la existencia de la naturaleza humana y con fundamento en ella, la existencia de un orden social natural que de sentido a las relaciones sociales. En ese sentido, la humanidad reconoce a la salud como uno de los bienes más altos que se han logrado de su convivencia en sociedad, sin embargo sus valores se han transformado y la práctica médica se debe adecuar a la nueva conciencia social.^{7,11,16,22}

El cambio de actitud y el entorno sociocultural afectan a ambos integrantes del binomio: profesional de salud-paciente. Estos últimos están ahora más educados, son más activos y ejercen su autonomía intensamente; están más orientados a obtener información de fuentes

diferentes al médico, como ya se mencionó, y muy probablemente ejerzan un juicio independiente a la opinión del médico (cosmovisión). Tienen más información pero también pueden, al igual que el profesional de la salud, confundirse por la opinión de expertos y recomendaciones médicas, que pueden ser no sólo distintas sino, incluso, contradictorias.

Los profesionales de la salud deben reportar un accidente, error, daño o mal resultado producido por el tratamiento. El mejoramiento de la calidad se puede dar admitiendo y perdonando los errores e induce su reducción. Una «barrera» muy frecuente para generalizar la divulgación de errores médicos es creer que reconocer el error incrementa la posibilidad de ser demandado. que es a la inversa: los pacientes a quienes se explica el error, sus causas, sus consecuencias Sin embargo, algunos autores determinaron, el tratamiento que se dará y que acciones se aplicarán para evitar que se repita el error, demandaron menos.^{18,22,26,28,32}

Una vía para mejorar la calidad de la atención en la complejidad puede ser a través de mejorar la comunicación empática con los pacientes, consideramos que puede ser mediante la propuesta: «Práctica asertiva de la medicina de laboratorio», la que definimos como aquella práctica del profesional que se basa en cuatro actitudes y sus acciones:

1. Mantener una actualización continua que permita tener los conocimientos suficientes para actuar con seguridad y confianza, sin temor a un resultado inesperado, manteniendo una calidad total certificado en los resultados que emita y utilizando las técnicas de laboratorio aceptadas en los estándares internacionales, así como la certificación profesional por los consejos correspondientes,
2. Respetar y hacer que se respeten los derechos de sus pacientes;
3. Exigir que se respeten sus derechos como profesionales de la medicina de laboratorio;
4. Mantener una adecuada comunicación asertiva y empática con los pacientes y sus familiares, que ejerza ante su paciente una comunicación verbal y no verbal adecuada, generando confianza y empatía.

Es una propuesta simplificada que se podrá consultar para una mejor comprensión. Pero lo esencial es manifestar que el profesional del laboratorio clínico, por encima de todo se encuentra satisfecho con su práctica profesional, que tiene claro que su profesión y estudios son para ofrecer un servicio de calidad a otro ser humano que manifiesta una situación que lo confronta con su

malestar físico e, indirectamente, con la posibilidad de la muerte, que lo sitúa en desventaja, por lo que la actitud del profesional con el apoyo del equipo de salud, debe ser de ayuda y comprende la complejidad del paciente al contacto con el servicio de salud.^{28,30,31,33-36}

Para evaluar en la complejidad, ayuda por ejemplo, la evaluación de la calidad por el método *ex post*, que se realiza a través de: la queja y reclamo y la satisfacción e informes del usuario, permitiendo determinar si las intervenciones cumplen o no con los objetivos y metas planeados en los programas anuales de calidad y, más allá de los usos internos, aportan mejora al desempeño de los programas, a través de proponer cambios al diseño y mejoras a la forma de gestión, es decir, realizar el análisis de los resultados logrados una vez que el proyecto de calidad termina su ejecución y entra en operación para medir el grado de cumplimiento de los objetivos propuestos, y obtener lecciones aprendidas para introducirlas al proceso de calidad en cualquier. Cualifica y cuantifica el impacto de las diferentes variables, tanto económica, científicas, clínicas, ambientales, técnicas y sociales, luego de ejecutado y finalizado el proyecto.^{16,19}

Cuándo nos autoobservamos a través de los pacientes que atendemos y sus familias, se genera una grande y larga necesidad de mecanismos de reflexión, donde aprendemos a aprender a normar, al dictar nuestras propias normas, acciones y roles particulares, aprendemos a ejercer la autoridad para conducir y acordar el decidir en la gestión de la calidad de la atención a los pacientes, es decir, aprendemos a incidir. Sin la capacidad de aprender del paciente y sus familiares, seguramente no podemos gestionar la calidad en la complejidad de los servicios de salud. Esto permite reflexionar cómo en la complejidad de los servicios de salud se deben observar los pacientes en la gestión de la calidad. En un primer orden, el paciente es un objeto pasivo en los servicios y esperamos la cotidianidad de sus quejas o percepciones post servicios. El segundo orden es en el que el paciente, es un sujeto objeto-sujeto de investigación, es un agente activo que transforma la realidad, así nos autoobservamos, a través de los pacientes que atendemos y sus familias.^{19,20,22}

Tabla 2: Reflexión sobre el futuro de la atención a la salud.

«Lo más lúcido y a la vez paradójico del futuro... es que vamos consiguiendo cada día dándole forma, con base a la información»

Para evaluar en la complejidad, debemos construir significados de la calidad en el paciente y en los prestadores de servicios de salud, a través de la percepción de objetos, servicios, situaciones, eventos o procesos, en el que destaque lo percibido y sus relaciones dirigidas a posibles significados del esquema del servicio prestado. Así las necesidades de los pacientes y sus familias se satisfacen con los productos y servicios que se les ofrece, y se establecen expectativas con el trato, y nuevamente aprendemos a normar al dictar nuestras propias normas, acciones y roles particulares, y ejercer la autoridad para conducir y acordar el decidir en la gestión de la calidad de la atención a los pacientes, para incidir.^{4,5,7,16}

La enorme relevancia de la complejidad radica en la liga indisoluble que guarda y mantiene lazo epistemológico, ontológico y ético, con lo que comúnmente llamamos realidad. Podemos distinguir tres líneas fundamentales en el abordaje de la realidad, de cara a ese lazo, con la percepción humana del mundo y esto es a través de las ciencias de la complejidad, el pensamiento complejo y la transdisciplina. El fin último de la medicina de laboratorio siempre será servir al ser humano completo que en el límite coincide con el universo entero (Tabla 2).

REFERENCIAS

1. CLSI. Handbook for developing laboratory quality manual. QMS25. CLSI. 2017.
2. Gabastou JM. Sistemas de gestión de la calidad y buenas prácticas de laboratorio, estrategias de la OPS-OMS para Latinoamérica OPS. 2009.
3. Organización Mundial de la Salud. (2016). Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio: manual. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252631>.
4. Toro LF, Bareño SJ. Humanismo científico, calidad en salud y complejidad. *CES Med*. 2009; 23 (2): 91-98.
5. Fajardo-Ortiz G, Fernández-Ortega MA, Ortiz-Montalvo A, Olivares-Santos RA. The paradigm of complexity dimension in health systems. *Cir y Ciruj*. 2015; 83 (1): 81-86. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2014.03.001>
6. Hanefeld J, Powell-Jackson T, Balabanova D. Understanding and measuring quality of care: dealing with complexity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017; 95 (5): 368-374. World Health Organization. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.179309>
7. Sánchez GJM. Panel 4. La práctica médica ante una nueva dinámica de la conciencia social. *Rev CONAMED*. 2005; 10 (1): 39-41.
8. Barajas-Ochoa A, Ramos-Remus C, Ramos S, Barajas-Ochoa Z, Sánchez-González JM, Hernández-Ávila M et al. Desempeño de las escuelas de medicina en México: resultados del examen nacional para aspirantes a residencias médicas. *Salud Pública Méx*. 2019; 61 (4): 495-503.
9. Presentación del Diagnóstico de la Estrategia de Competencias, Destrezas y Habilidades de la OCDE para México. <https://www.oecd.org/mexico/presentacion-del-diagnostico-de-la-estrategia-de-competencias-destrezas-y-habilidades-de-la-ocde-para-mexico.htm>
10. González AN, Pombo C. ¿Cómo puede la inteligencia artificial ayudar en una pandemia? *BID*, 2020. doi: 10.18235/0002300.

11. Sánchez-González JM, Cacho-Salazar J, Hernández-Gamboa LE, Campos-Castolo EM, Tena-Tamayo C. Estudio exploratorio de los conocimientos sobre ética, normativa y comunicación en los aspirantes a residencias médicas. *Cir Cir.* 2007; 75 (3): 191-200.
12. Sánchez GJM. Taller "La calidad total en la atención a la salud del paciente y su complejidad". En el Curso: "Control de Calidad Integral" del Programa Anual de Capacitación 2021, de LIACSA del 19 de mayo a 25 de agosto 2021; avalado por el Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio.
13. Sánchez GJM. El sistema de salud en México. En: La salud de los mexicanos 2007-2012. Colección Platino, LXXV Aniversario de la Academia Mexicana de Cirugía. 2009 Editorial Alfil, S.A de C.V. ISBN 978-6077504-28-3.
14. Rivera-Cisneros AE, Juárez-Díaz GN, Martínez-López S, Campos-Castolo M, Sánchez-González JM, Tena-Tamayo C et al. Manuel Lee GR. Estudio exploratorio sobre la enseñanza de la comunicación humana asociado a la práctica médica. *Cir Cir.* 2003; 71 (3): 210-216.
15. Sánchez GJM. Salud laboral hoy: un abordaje multidisciplinario. *Rev Liderazgo Experiencia Médica:* 2021; 12 (54). 16-19. Disponible en: https://issuu.com/liderazgoexperienciamedica/docs/salud_mental_web
16. Morin E, Sánchez TA. Pensar la complejidad, crisis y metamorfosis: escritos seleccionados. Universitat de Valencia, Servei de Publicacions. 2010.
17. Westgard JO. Sistemas de Gestión de la Calidad para el Laboratorio Clínico. Edición Wallace Coulter. 2014.
18. Sánchez GJM, Tena TC. La falibilidad del médico, deliberación impostergable. *Calimed.* 2007; 13 (2): 53-61.
19. Medianero BD. Metodología de evaluación ex post. *Pensamiento Crítico.* 2010; 13: 71-90. Disponible en: <https://doi.org/10.15381/pc.v13i0.9001>
20. Prochaska J, DiClemente C. *The transtheoretical approach.* New York: Dow Jones; 1984.
21. Sánchez CJL. Bioética y derecho sanitario. *Diabet Hoy Med Sal.* 2017; 18 (1): 13-23.
22. Sánchez GJM, Rivera CAE. El profesional del laboratorio clínico y el derecho sanitario. *Calimed.* 2006; 12 (3): 101-107.
23. Sánchez GJM TT. Reflexiones sobre la comunicación ética del Médico con sus pacientes. Primera Parte. *Diabetes Hoy.* 2007; 8 (5): 94-101.
24. Rivera CAE, Sánchez GJM. Abordaje reflexivo de la relación médico-paciente asociada a la calidad de la atención médica. *Calimed.* 2004; 10 (1): 83-88.
25. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico, Artículo 4.2, disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787
26. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de la Atención Médica. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5320513&fecha=01/11/2013
27. Tena TC, Sánchez GJM, Rivera CA, Hernández GLE. La práctica de la medicina y la responsabilidad médica. Algunas reflexiones en torno. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2003; 41 (5): 407-413.
28. Dávila RAA. Medicina defensiva. ¿Evitable? *Cir Gen.* 2018; 40 (1): 54-60. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992018000100054&lng=es
29. Sentencia amparo 226/2020. <https://www.scjn.gob.mx/derechos-humanos/sites/default/files/sentencias-emblematicas/resumen/2021-10/Resumen%20AR226-2020%20DGDH.pdf>
30. Tena TC, Sánchez GJM. Medicina asertiva: una propuesta contra la medicina defensiva. *Ginecol Obstet Mex.* 2005; 73: 553-559.
31. Sánchez GJM. Medicina asertiva. En: Tena TC, Casamadrid MO. Acto médico y derecho sanitario. Editores. Ed. Alfil, México, D.F. 2006, ISBN, 968-7620-87-9.
32. Dávila RAA. La ley, la ética y la medicina. *Cir Gen.* 2012; 34 (Supl. 2): 163-165.
33. Tena TC, Ruelas BE, Sánchez GJM, Rivera CA, Manuell LGR, Moctezuma BG et al. Derechos de los médicos. Experiencia mexicana para su determinación y difusión. *Rev Med IMSS.* 2003; 41 (6): 503-508.
34. Tena TC, Ruelas BE, Sánchez GJM, Rivera AE, Moctezuma BG, Ramírez RA. Derechos de los pacientes en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2002; 40 (6): 523-529.
35. Sánchez-González JM, Herrera RI, Rivera CAE. Mejora continua en la calidad de la práctica médica: propuestas para incrementar la calidad de los servicios de salud, con base en la ética y el derecho sanitario. *Calimed.* 2004; 10 (1): 89-100. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=29973>
36. Dávila RAA. La ley, la ética y la medicina. *Cir Gen.* 2012; 34 (Supl. 2): 163-5.

Conflicto de intereses y éticos: Sin conflictos éticos. Los investigadores declararon no tener conflicto de intereses durante el desarrollo del artículo.

**RESÚMENES**

Resúmenes de trabajos libres del XXV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio 2021

Abstracts of free papers of the XXV Congress of the Latin American Association of Clinical Pathology and Laboratory Medicine 2021

Biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Argentina *Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Argentina*

Vaninetti Mónica Elsa,*[‡]

Matellón Guerino Francisco,*[‡]

Matellón María Florencia,*[‡]

Matellón Mariana,*[‡] Nallim Elisa Marcela,*

Feryala Cecilia Sara*

* Universidad Nacional de La Rioja.

[‡] Laboratorio de Análisis Clínicos «Dres. Matellón».

RESUMEN. Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y multisistémica. La disfunción endotelial, génesis de complicaciones vasculares, puede ser valorada utilizando hemoglobina glicosilada (HbA1c), fibrinógeno, interleucina 6 (IL6) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), incrementando el estado inflamatorio, al igual que la agresión crónica al endotelio y la microangiopatía. **Objetivo:** Analizar el comportamiento de fibrinógeno, IL6 y PCRus en pacientes DM2 con HbA1c controlada y alterada de Chamental (La Rioja). **Material y métodos:** Se realizó un estudio epidemiológico, analítico y transversal durante los meses de abril a diciembre de 2019. Se determinó en sangre de 235 pacientes, de ambos sexos, entre 20 y 70 años: HbA1c (turbidimetría), fibrinógeno (Clauss), PCRus e IL6 (quimioluminis-

encia). Se establecieron dos grupos (n = 82): DM2 compensados (A) (HbA1c < 7%, controlada) y no compensados (B) (HbA1c > 7%, alterada). **Resultados:** HbA1c (%) en los controles (C) fue de 5.48 ± 0.28 y en el grupo A de 6.72 ± 0.20 respecto a B con cifras de 8.85 ± 1.75 (p < 0.0001). La detección de fibrinógeno (mg/mL) en C fue de 218 ± 64, compensados de 343 ± 60 observando una diferencia significativa al comparar con el grupo no compensados de 440 ± 57 (p < 0.0001). Con respecto a IL6 (U), en C fue de 1.81 ± 0.71, en A: 9.29 ± 2.74 y en B: 13.32 ± 2.62 (p < 0.0001). Para PCRus (mg/L) también se observó diferencia significativa entre los tres grupos: C 0.89 ± 0.22, A 2.37 ± 0.86 y B 2.10 ± 0.95 (p < 0.0001). Los coeficientes de correlación de Pearson fueron de 0.82 para fibrinógeno e IL6 y de 0.598 para PCRus. Se determinó con PCRus odds ratio de prevalencia en relación al grupo B: 41.43 (IC95% 12.93-132.72). **Conclusión:** Los resultados sugieren que pacientes no compensados con incremento de fibrinógeno, IL6 y PCRus podrían presentar mayor estado inflamatorio, lo que indica un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, se considera importante la valoración de estos biomarcadores a fin de implementar conductas terapéuticas adecuadas para reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Palabras clave: Diabetes, fibrinógeno, proteína C reactiva ultrasensible, interleucina 6, disfunción endotelial.

ABSTRACT. Introduction: Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a chronic and multisystemic disease.

Recibido: 07/02/2022
Aceptado: 23/02/2022



Citar como: Resúmenes de trabajos libres del XXV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio 2021. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 153-154. <https://dx.doi.org/10.35366/105033>

Endothelial dysfunction, the genesis of vascular complications, can be assessed using glycosylated hemoglobin (HbA1c), fibrinogen, interleukin 6 (IL6) and ultrasensitive C-reactive protein (CRPus), increasing the inflammatory state, as well as chronic aggression to the endothelium and microangiopathy.

Aim: To analyze the behavior of fibrinogen, IL6 and CRPus, in DM2 patients with controlled and altered HbA1c from Chamental (La Rioja). **Material and methods:** An epidemiological, analytical and cross-sectional study was carried out from April to December 2019. It was determined in the blood of 235 patients, of both sexes, between 20 and 70 years old: HbA1c (turbidimetry), fibrinogen (Clauss), CRPus and IL6 (chemiluminescence). Two groups were established ($n = 82$): compensated DM2 (A) (HbA1c < 7%, controlled) and uncompensated (B) (HbA1c > 7%, altered). **Results:** HbA1c (%) in controls (C) was 5.48 ± 0.28 and in group A was 6.72 ± 0.20 with respect to B with figures of 8.85 ± 1.75 ($p < 0.0001$). The detection of fibrinogen (mg/mL), in C was 218 ± 64 , in compensated 343 ± 60 , observing a significant difference when comparing the uncompensated group of 440 ± 57 ($p < 0.0001$). With respect to IL6 (U) in C it was 1.81 ± 0.71 ,

in A: 9.29 ± 2.74 and in B: 13.32 ± 2.62 ($p < 0.0001$). For CRPus (mg/L), a significant difference was also expressed between the three groups: C 0.89 ± 0.22 , A 2.37 ± 0.86 and B 2.10 ± 0.95 ($p < 0.0001$). Pearson's correlation coefficients were 0.82 for fibrinogen and IL6 and 0.598 for CRPus. The prevalence ratio in relation to group B was determined with CRPus Odds: 41.43 (95% CI 12.93-132.72). **Conclusion:** The results suggested that uncompensated patients, with an increase in fibrinogen, IL6 and CRPus, could present a higher inflammatory state, indicating an increased risk of cardiovascular events. Therefore, the assessment of these biomarkers is considered important in order to implement appropriate therapeutic behaviors to reduce cardiovascular risk in these patients.

Keywords: Diabetes, fibrinogen, ultra-sensitive C-reactive protein, interleukin 6, endothelial dysfunction.

Correspondencia: **Mónica Elsa Vaninetti**

Universidad Nacional de La Rioja
Av. Luis María de la Fuente s/n,
La Rioja, Argentina.

E-mail: mvaninetti@unlar.edu.ar

www.medigraphic.org.mx



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 Committee 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 reglón (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: [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Autor (es): [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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

[Redacted] [Redacted] [Redacted]
[Redacted] [Redacted] [Redacted]

Lugar y fecha: [Redacted]

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.mpil.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/jumpton?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_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_ezbfepi3%5Bjournal_id%5D=15410&cHash=fdad59462ec615fca78fe7904be12aee

Google Books

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



**Federación Mexicana
de Patología Clínica
(FEMPAC)**



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

