

ISSN 0185-6014

Revista Mexicana de

Patología Clínica

y medicina de laboratorio

Volumen 68, Número 4 | Octubre-Diciembre 2021

4

Órgano Oficial:

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

Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)





carpormor^{MR}

Laboratorio de Referencia Internacional

TU CENTRO ANALÍTICO DE RES PALDO

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.



COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS

CDMX: No. 6235101
GDL: No. 8689861



A better A1C test means better diabetes care

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

Artículos originales / Original articles

- 164 Características clínicas de 552 casos de COVID-19 en la Ciudad de México y su relación con la prueba RT-PCR**
Clinical characteristics of 552 COVID-19 cases in Mexico City and its relationship with the RT-PCR test
Romero-Cabello Raúl, Romero-Feregrino Raúl, Romero-Feregrino Rodrigo, Muñoz-Cordero Berenice, Sevilla-Fuentes Samuel, Amancio-Chassin Octavio, Ortega-Castañeda Blanca R, Rodríguez-León Mario Alfredo
- 172 Evaluación de la cadena de frío en unidades de sangre total provenientes de un centro de colecta**
Evaluation of the cold chain in whole blood units from a collection center
Gutiérrez-Hernández RC, Martínez-Centeno LG, Galicia-Haro R, Cervantes-Servín N, Vázquez-Del Ángel L, Urrutia-Jiménez I
- 181 Farmacorresistencia bacteriana de patógenos prioritarios aislados en Chilpancingo, Guerrero, México**
Bacterial drug resistance of priority pathogens isolated in Chilpancingo, Guerrero, Mexico
Nájera-Bello Jorge Antonio, Villanueva-Pastrana Nallely, Barlandas-Rendón Nicolás Rogelio Eric, Quintana-Ponce Sandra, Cruz-Navarrete Elizabeth, Maya-Rodríguez Patricia Anayeli

Artículo de revisión / Review

- 188 Biomarcadores de estrés oxidante en la enfermedad renal crónica**
Oxidative stress biomarkers in chronic kidney disease
Gallardo Juan Manuel, Flores-Maldonado Catalina E, González-Márquez Humberto, Guerra-Araiza Christian Humberto, Paniagua Ramón

Artículo especial / Special article

- 195 Anemia grave e incompatibilidad sanguínea. Protocolo de actuación en situaciones de urgencia**
Serious anemia and sanguinea incompatibility. Medical management in emergency situations
Escamilla-González Javier, Ríos-Ayala Martín Armando, Garza-De la Maza Arturo, Monares-Zepeda Enrique

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 Alternativo 2022: Dr. Reynaldo Denis de Armes (Cuba)
Secretario Permanente: Dr. José M. Carreón (Bolivia)
Secretaria: Dra. Florencia Sundberg (Uruguay)
Secretaria Alternativa: Dra. Raquel Ballesté (Uruguay)
Tesorero: Dr. Pablo López (Uruguay)
Tesorero Alternativo: 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, preimpresión, 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

ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas de 552 casos de COVID-19 en la Ciudad de México y su relación con la prueba RT-PCR

Clinical characteristics of 552 COVID-19 cases in Mexico City and its relationship with the RT-PCR test

Romero-Cabello Raúl, * ‡ § ¶ Romero-Feregrino Raúl, § ¶ || Romero-Feregrino Rodrigo, §, ||, ** Muñoz-Cordero Berenice, § Sevilla-Fuentes Samuel, ** Amancio-Chassin Octavio, ‡ Ortega-Castañeda Blanca R, § ‡ ‡ Rodríguez-León Mario Alfredo §

Palabras clave:
COVID-19, SARS-CoV-2, RT-PCR, diagnóstico, síntomas COVID-19.

Keywords:
COVID-19, SARS-CoV-2, RT-PCR, diagnosis, COVID-19 symptoms.

* Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

‡ Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Secretaría de Salud, México.

§ Instituto para el Desarrollo Integral de la Salud, México.

¶ Academia Mexicana de Pediatría.

|| Saint Luke, Escuela de Medicina, México.

** Instituto Mexicano del Seguro Social.

‡‡ Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

Correspondencia:

Dr. Raúl Romero Feregrino

E-mail: drraul@idisalud.com

Recibido: 21/12/2021

Aceptado: 11/05/2022

**RESUMEN**

Introducción: Desde diciembre 2019 numerosos casos de COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) se han reportado. La COVID-19 tiene un amplio espectro clínico. La mayoría de los pacientes muestran sintomatología después de un periodo de incubación de 1 a 14 días. El diagnóstico temprano es crucial. El SARS-CoV-2 puede detectarse en diversas secreciones. **Objetivo:** Mostrar que, independientemente de contar con la prueba diagnóstica positiva (detección molecular del ácido nucleico del SARS-CoV-2) o de no tenerla, la presentación y evolución clínica de los pacientes con COVID-19 resultan prácticamente iguales. **Material y métodos:** Estudio descriptivo y retrolectivo, se establecieron dos grupos con base en la realización de la reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa en tiempo real (RT-PCR). **Resultados:** Se incluyeron 552 pacientes. Los síntomas referidos fueron variados y representan la afectación orgánica múltiple de esta enfermedad. **Conclusión:** Para el diagnóstico de COVID-19 se debe tener especial atención en la búsqueda y reconocimiento de datos clínicos; la realización de prueba diagnóstica es deseable, pero la sola presencia de sintomatología y su cuidadoso análisis puede resultar suficiente para el diagnóstico de COVID-19.

ABSTRACT

Introduction Since December 2019 numerous cases of COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) have been reported. COVID-19 has a wide clinical spectrum. Most patients show symptoms after an incubation period of 1 to 14 days. Early diagnosis is crucial. SARS-CoV-2 can be detected in various secretions. **Objective:** To show that, regardless of having a positive diagnostic test (molecular detection of the SARS-CoV-2 nucleic acid) or not, the presentation and clinical course of patients with COVID-19 are practically the same. **Material and methods:** Descriptive and retrolective study, two groups were established based on the real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results:** 552 patients were included. The referred symptoms were varied and represent the multiple organic involvement of this disease. **Conclusion:** For the diagnosis of COVID-19, special attention must be paid to the search and recognition of clinical data; performing a diagnostic test is desirable, but the mere presence of symptoms and their careful analysis may be sufficient for the diagnosis of COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Desde diciembre 2019, numerosos casos de COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) se han reportado a nivel mundial,¹ causada por un beta-Coronavirus (SARS-CoV-2). En enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud

(OMS) declaró este hecho como una emergencia de salud pública.²

El virus causal, el SARS-CoV-2, es capaz de ingresar a las células del huésped mediante la unión de su proteína S al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) presentes en pulmón y otros tejidos.^{2,3} Ya al interior

Citar como: Romero-Cabello R, Romero-Feregrino R, Romero-Feregrino R, Muñoz-Cordero B, Sevilla-Fuentes S, Amancio-Chassin O et al. Características clínicas de 552 casos de COVID-19 en la Ciudad de México y su relación con la prueba RT-PCR. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2021; 68 (4): 164-171. <https://dx.doi.org/10.35366/105520>

de la célula, el genoma viral se libera y traduce proteínas virales. El siguiente paso incluye la síntesis de su ARN por la ARN-polimerasa dependiente de ARN, así como de sus proteínas estructurales, exocitosis y la liberación de nuevos viriones.^{2,3}

La enfermedad COVID-19 tiene un amplio espectro clínico, desde formas asintomáticas hasta el síndrome respiratorio severo agudo (SARS). De los pacientes sintomáticos, 80% presentan tos seca, molestias faríngeas, fiebre, malestar general y 20% de los casos pueden evolucionar a condiciones más graves, hasta insuficiencia respiratoria.^{4,5} Los síntomas más comunes son fiebre, fatiga y tos, otros menos comunes incluyen producción de esputo, cefalea, hemoptisis, diarrea, anorexia, molestias faríngeas, dolor de pecho, escalofríos, náusea y vómito;⁶ también la anosmia y disgeusia se han reportado en diversos estudios.^{6,7} La mayoría de los pacientes muestran sintomatología después de un periodo de incubación de 1 a 14 días y se presentan datos de neumonía en una media de 8 días de haber manifestado los primeros síntomas.⁷

El diagnóstico temprano es crucial para controlar la propagación de la COVID-19, para lo que la detección molecular del ácido nucleico del SARS-CoV-2 se constituye como el estándar de oro,^{6,8,9} si bien ésta puede alterarse por múltiples factores.

Si bien el SARS-CoV-2 puede detectarse en diversas secreciones respiratorias –hisopados faríngeos o nasofaríngeos, saliva, esputo, fluido bronquial–, la carga viral es mayor en las muestras de la vía respiratoria baja.^{6,9} Los resultados falsos negativos pueden ser comunes cuando se usan hisopos orales, por lo que se deben adoptar múltiples métodos de detección para confirmar un diagnóstico de COVID-19.^{8,9} Las pruebas rápidas de antígeno (RAT, por sus siglas en inglés) se utilizaron de manera más tardía para el diagnóstico esta enfermedad, ya que no se necesita de equipo especial, no toma mucho tiempo y no requiere técnicos especializados.¹⁰

El propósito de este estudio es mostrar que, independientemente de contar con la prueba diagnóstica positiva (detección molecular del ácido nucleico del SARS-CoV-2) o de no tenerla, la presentación y evolución clínica de los pacientes con COVID-19 resultan prácticamente iguales.

Tabla 1: Grupos en los que se dividió la población con base en la prueba RT-PCR.

Prueba positiva (A)	Sin prueba (B)	Total
290 (53%)	262 (47%)	552

Tabla 2: Características de los pacientes.

Características demográficas	Prueba positiva n (%)	Sin prueba n (%)	p
Mujeres	152 (52.4)	142 (54.2)	0.78
Hombres	138 (47.6)	120 (45.8)	
Edad (años)	48.3 ± 14.0	47.8 ± 14.8	
Categoría edades (años)			0.11
18-30	38.8 (13.4)	38.8 (14.8)	
30-60	198.4 (68.4)	169.3 (64.6)	
> 60	52.8 (18.2)	53.9 (20.6)	
Peso (kg)	78.1 ± 16.7	75.5 ± 16.5	0.11
Talla (m)	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.08
Índice de masa corporal	28.3 ± 5.0	27.8 ± 4.8	0.36
< 18.5 peso bajo	1.2 (0.4)	1 (0.4)	0.11
18.5-24.9 adecuado	72.8 (25.1)	75 (28.6)	
25.0-29.9 sobrepeso	122.1 (42.1)	122.4 (46.7)	
> 30 obesidad	93.9 (32.4)	63.6 (24.3)	0.36

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es descriptivo y retrolectivo, con base en el análisis de los datos generales y clínicos consignados en los registros clínicos de pacientes mayores de 18 años atendidos en el Instituto para el Desarrollo Integral de la Salud (IDISA) con sospecha de COVID-19. Se consideró la inclusión de los casos que en su entrevista inicial presentaron varios de los siguientes datos: fiebre, escalofríos, cefalea, ataque al estado general, irritabilidad, tos, rinorrea, odinofagia, artralgias, mialgias, odinofagia, anosmia, disgeusia, conjuntivitis, dolor torácico, disnea y/o saturación de oxígeno menor de 90%, diarrea, dolor abdominal y vómito.

Con el total de los casos fuente de este análisis, se formaron dos grupos de pacientes con base en la realización –o no– de la prueba de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa en tiempo real (RT-PCR): el **grupo A** lo constituyeron los casos con RT-PCR positiva y en el **grupo B** se incluyó a los casos sin esta prueba. El manejo clínico de los pacientes fue el mismo en ambos grupos durante 20 días, tiempo en el que se registraron diferentes variables y datos clínicos por cada uno de los médicos que fueron asignados a este modelo de atención.

Recolección de los datos

El registro clínico de los pacientes se estandarizó y compiló en un programa computarizado utilizado por

los médicos que los trataron. Cada caso se identificó con un número de registro secuencial e irreplicable. Al término de esta primera etapa, los datos de todos los pacientes se vaciaron en un solo archivo para su gestión y análisis (Microsoft Excel® v16.52), con el que se determinaron frecuencias reales y relativas de cada síntoma, categorizado por sistema y se ponderaron 48 síntomas. Se obtuvieron gráficas de las diferentes variables cuantitativas durante los 20 días de modelo, así como el análisis descriptivo de los síntomas más comunes con objeto de evaluar el número de días que en promedio (\pm su desviación estándar) duró cada uno de ellos y en cada caso. Las variables de clasificación fueron representadas por el recuento y porcentaje en la categoría y se realizó prueba t de Student y χ^2 , según el tipo de variable para determinar significancia estadística en el programa Epidat® versión 4.2.

Aspectos éticos. Este análisis se realizó sobre los registros clínicos de los pacientes que libremente decidieron y aceptaron ser tratados de COVID-19 en IDISA. En cada caso se les informó sobre la posibilidad de utilizar la información clínica recabada con fines de análisis y elaboración de informes médicos, hecho sobre el que estuvieron expresamente de acuerdo. Cabe destacar que debido a las restricciones impuestas por la pandemia COVID-19 y en acatamiento a las medidas dictadas por la Secretaría de Salud de México, los pacientes fueron atendidos de manera remota salvo su valoración clínica de alta, que fue presencial.

RESULTADOS

Entre marzo 2020 y mayo 2021 se incluyeron al programa de atención COVID-19 de IDISA a 552 pacientes, a quienes se asignó a alguno de los dos grupos enunciados (Tabla 1). Las características generales de ellos se muestran en la Tabla 2.

Los síntomas referidos por los pacientes fueron variados: de tipo general, respiratorios, neurológicos, digestivos, oculares y cutáneos; destacaron: fiebre, cefalea, fatiga, mialgias, artralgias, diaforesis, faringodinia, tos, disnea, dolor de pecho, dolor de espalda, diarrea, disgeusia, malestar general, entre otros (Figura 1).

En las Figuras 2 y 3 se muestran algunos síntomas generales y se comparan ambos grupos, hecho que se repite en las subsecuentes figuras: en la Figura 4 se muestran los síntomas respiratorios para ambos grupos, en la Figura 5 los neurológicos y en la Figura 6 los gastrointestinales. Cabe resaltar que en ninguno de los grupos de síntomas se evidenció diferencia estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas ocasionadas por la COVID-19 son variadas. En la literatura encontramos publicaciones de series de casos con reporte de diferentes rasgos clínicos; se observa coincidencia con lo registrado en este estudio, de tal forma que podemos proponer que en la atención del enfermo con COVID-19 se debe tener especial atención en la búsqueda y reconocimiento de una gran variedad de datos clínicos.¹¹⁻¹⁶

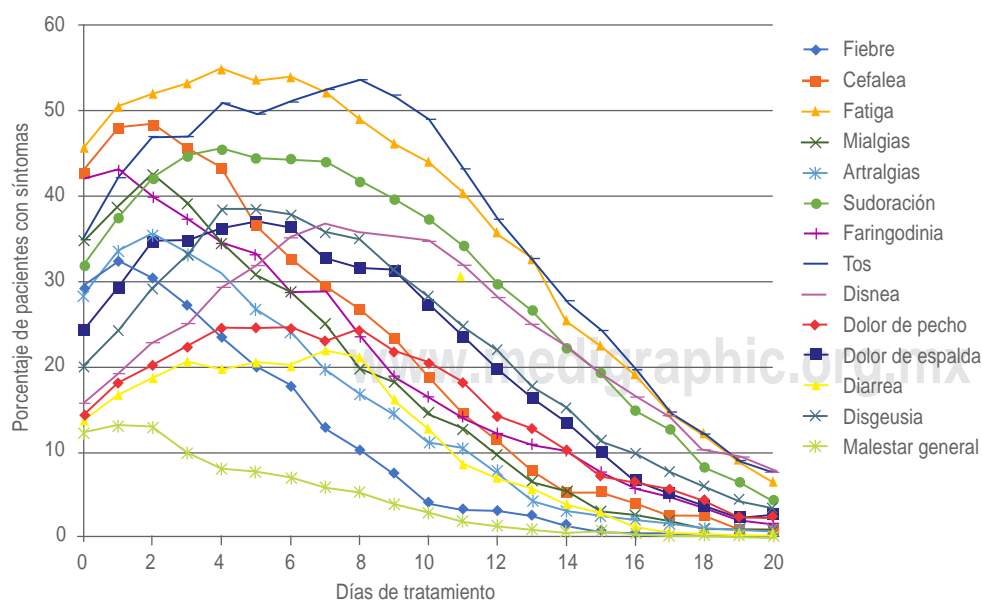


Figura 1:

Síntomas más frecuentes por COVID-19 obtenidos de los registros clínicos.

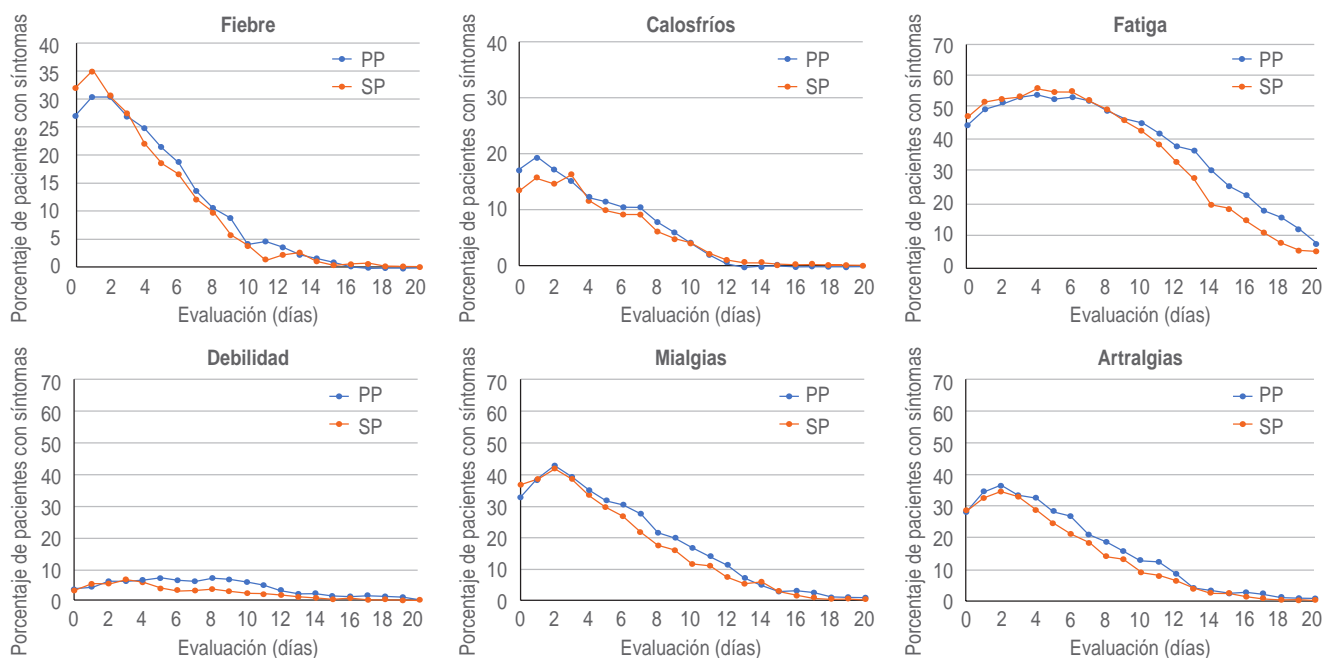


Figura 2: Síntomas generales; comparativa entre ambos grupos.
PP = prueba positiva, SP = sin prueba.

La sintomatología se clasificó en grupos: manifestaciones sistémicas, del aparato respiratorio, del aparato digestivo y de otros.

La presencia de fiebre, tos, disnea, mialgias, cefalea, fatiga, diarrea se destaca en diferentes estudios reiteradamente;^{1,2,4-7} y también los observamos en nuestro estudio. Destaca que, a diferencia de otros reportes,^{1,2,4} la fiebre no fue el síntoma principal al momento de iniciar el cuadro clínico; en nuestro estudio se observaron de manera temprana: fatiga (45.7%), cefalea (42.8%) y molestias faríngeas (42%).

Los síntomas respiratorios se presentaron desde el inicio del cuadro clínico, pero los de vía aérea baja (en específico tos y disnea) aumentaron al inicio de la segunda semana de evolución; esto es explicable, ya que en este tiempo el virus afecta principalmente a nivel pulmonar.^{4,5} También los síntomas oculares (eritema, dolor orbitario, prurito, ardor y fotofobia) destacan al inicio del cuadro clínico –las primeras 72 horas– para luego disminuir, lo que coincide con lo que se informa en la literatura, si bien en nuestro estudio el porcentaje de pacientes con síntomas oculares resultó menor a lo señalado por otros autores ($\leq 10\%$), como el de Guan,¹¹ Chen,¹⁷ y Wu.¹⁸

Los síntomas neurológicos se presentaron en menor medida al inicio del cuadro, con excepción de la anosmia, que se manifestó en 19.4% de nuestros pacientes, pero

que aumentó durante la primera semana de evolución hasta alcanzar 40% entre los días 4 y 8 de evolución; esto concuerda con lo reportado en estudios como el de Macera² y el de Giacomelli⁷ que señalan 30 y 33.9% de anosmia, respectivamente.

La prueba definitiva para el diagnóstico de COVID-19 es la prueba RT-PCR, la cual se considera altamente específica, pero con sensibilidad variable (60 a 97%), en comparación con la especificidad (89%). La sensibilidad varía en relación con el tiempo transcurrido desde la exposición al SARS-CoV-2, de tal forma que hay falsos negativos de 100% en el primer día después de la exposición, 67% al cuarto día. La tasa de falsos negativos permanece en 38% y alcanza su punto más bajo de 20% a los tres días de la aparición de los síntomas; a partir de este momento, la tasa de falsos negativos comienza a subir nuevamente, y alcanza 66% el día 21 después de la exposición. Por ende, los falsos negativos son un real problema clínico. Debe considerarse que un resultado negativo de la RT-PCR no descarta la posibilidad de infección, especialmente si el paciente tiene manifestaciones clínicas.¹⁰

Para esta prueba se utilizan productos biológicos a partir de nasofaringe, orofaringe o saliva y está dirigida a dianas genéticas de ARN. El producto biológico a estudiar hace variar los resultados de la prueba: positividad en lavado broncoalveolar (93%), seguido de esputo (72%),

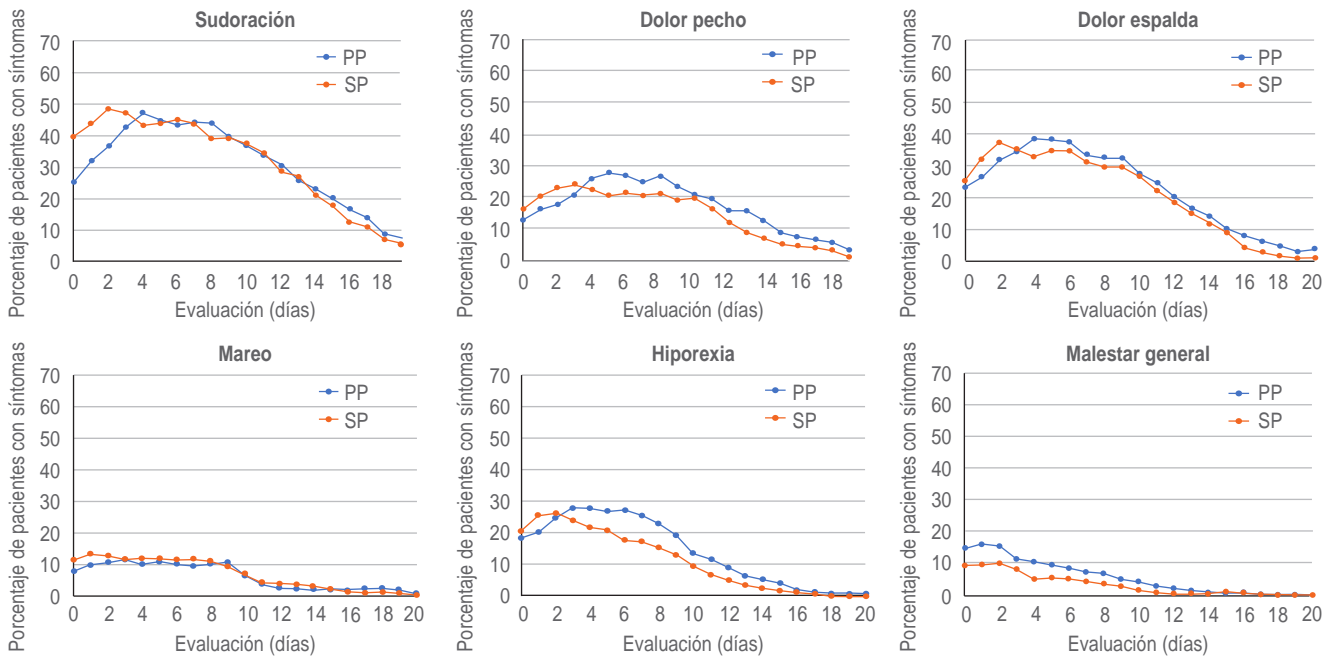


Figura 3: Síntomas generales comparando ambos grupos.
PP = prueba positiva, SP = sin prueba.

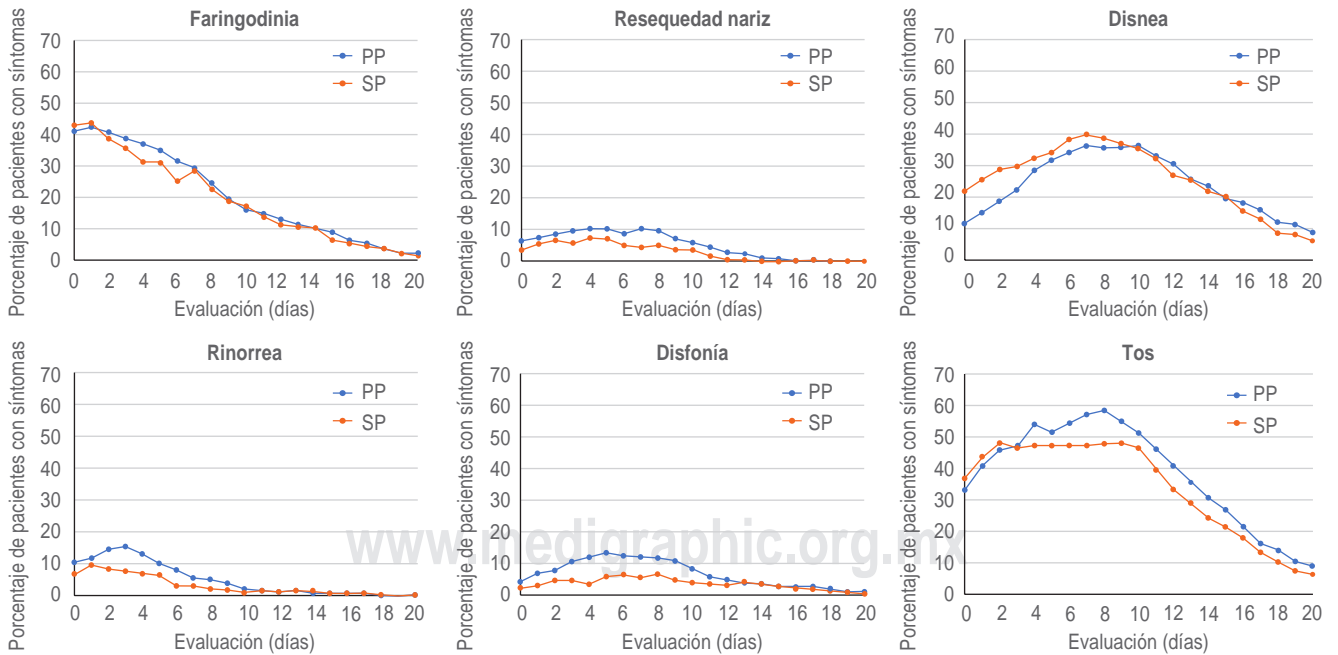


Figura 4: Síntomas respiratorios comparando ambos grupos.
PP = prueba positiva, SP = sin prueba.

hisopado nasal (63%) e hisopado faríngeo (32%).¹⁹ También hay resultados falsos negativos por deficiencia en la técnica de muestreo, especialmente de hisopados nasofaríngeos, así como por errores técnicos y por la contaminación de reactivos.^{9,20-23} A pesar de que esta técnica tiene alta sensibilidad y especificidad, su efectividad depende del adecuado procesamiento, ya que hay muchos factores que pueden afectar los resultados de la prueba, desde la toma de muestra en la que el hisopado debe acceder hasta la zona nasofaríngea, debido a que es en esa región donde el virus experimenta la mayor tasa de replicación. También en su adecuado transporte hacia el laboratorio, sin contaminación.²⁴ Otro factor que debe cuidarse es la técnica para la RT-PCR; se debe realizar de manera óptima para obtener el máximo rendimiento de la prueba, lo que involucra la obtención de ARN de buena calidad. Otro factor que interviene es la concentración de los componentes de la PCR, ya que la cantidad inadecuada de los reactivos que se utilizan para la amplificación de la muestra inhiben la amplificación génica.²⁵ Al analizar los casos de los dos grupos de pacientes –con y sin prueba de RT-PCR–, destaca que los pacientes reúnen prácticamente los mismos datos clínicos.

Derivado del análisis estadístico a los dos grupos se muestra que no difieren demográfica ni clínicamente, lo que sugiere que debe sospecharse fuertemente el diag-

nóstico de COVID-19 en pacientes con sintomatología como la obtenida en este estudio, aun y a pesar de una prueba diagnóstica negativa o que no se haya realizado. Es adecuado realizar la prueba diagnóstica cuando se tuvo contacto con un paciente sospechoso de COVID-19, ya que con ello puede sustentarse el aislamiento en tiempo oportuno para tomar medidas preventivas y se corte la cadena de contagio.

Actualmente, existe una buena cantidad de estudios y revisiones que describen las características clínicas de la COVID-19; sin embargo, no es de nuestro conocimiento alguna revisión donde se mencione la evolución de los síntomas ni la asociación con poseer o no la prueba diagnóstica positiva. En ello estriba la importancia de compartir esta experiencia clínica y su análisis, para apoyo del médico que realiza un diagnóstico temprano de COVID-19 para que pueda iniciar el óptimo y oportuno manejo del paciente, aun si no cuenta todavía con el resultado de la prueba RT-PCR.

CONCLUSIÓN

Para el diagnóstico de COVID-19 se debe poner especial atención en la búsqueda y reconocimiento de gran cantidad de datos clínicos. Con base en este estudio destacamos que la realización de la prueba diagnóstica

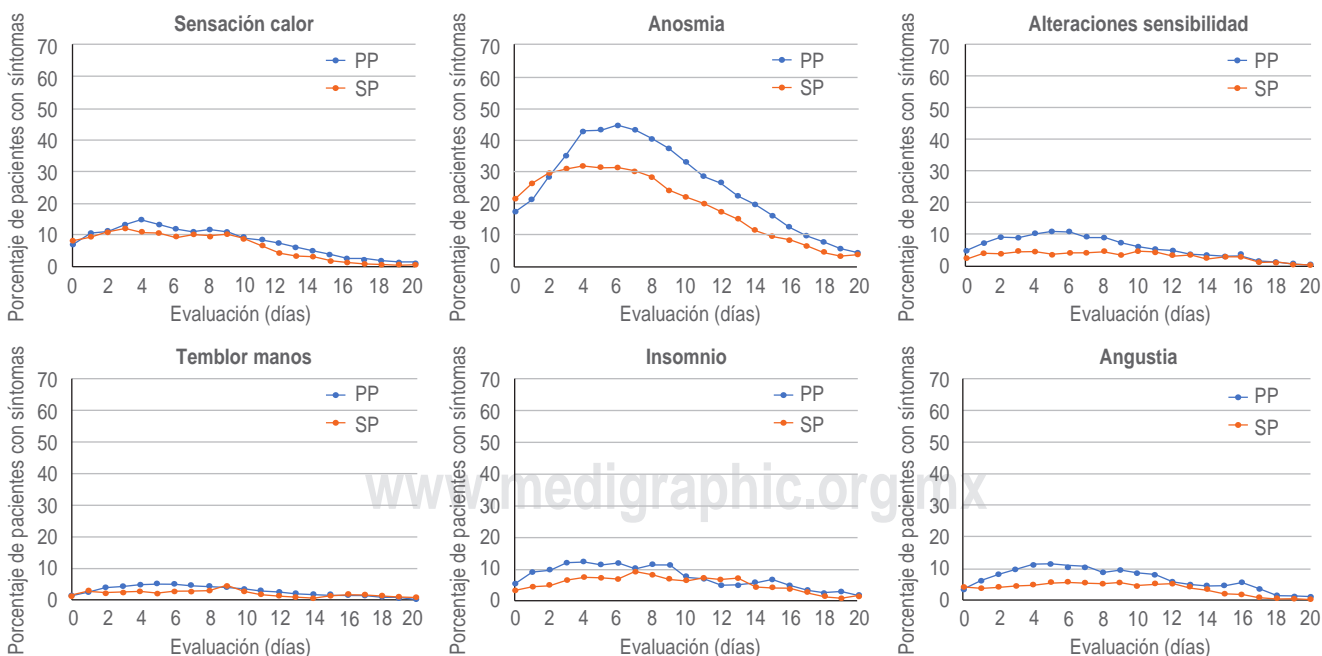


Figura 5: Síntomas neurológicos comparando ambos grupos. PP = prueba positiva, SP = sin prueba.

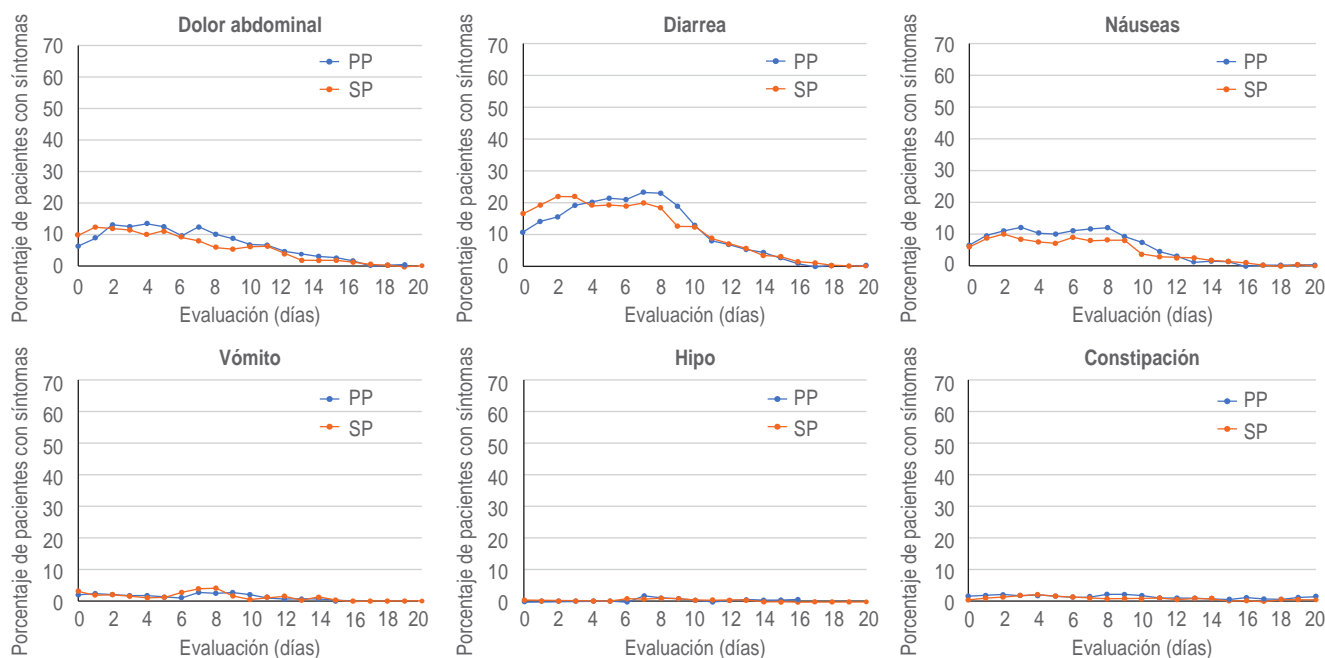


Figura 6: Síntomas gastrointestinales comparando ambos grupos.

PP = prueba positiva, SP = sin prueba.

RT-PCR es deseable; sin embargo, si ésta no se tiene y los síntomas sugieren el diagnóstico de COVID-19, se puede dar inicio a su manejo integral, sin que con esto se menoscabe la importancia de la prueba.

REFERENCIAS

- Zheng F, Tang W, Li H et al. Clinical characteristics of 161 cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24: 3404-3410.
- Macera M, De Angelis G, Sagnelli C et al. Clinical presentation of COVID-19: case series and review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17: 5062. doi: 10.3390/ijerph17145062.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodloski TZ et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 323: 1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020; 92 (6): 568-576.
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Ped.* 2020; 87: 281-286.
- Hu B, Gao H, Zhou P et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* Available in: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory Coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *CID.* 2020. doi: 10.1093/cid/cia330
- Bordi L, Nicastrì E, Scorzoloni L et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: pii=2000170. Available in: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000170>
- Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/He1 real-time reverse transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2020; 58: e00310-20. Available in: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
- Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S et al. Clinical evaluation of self-collected saliva by quantitative reverse transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020; 58 (9): e01438-20. Available in: <https://doi.org/10.1128/JCM.1438-20>
- Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-513.
- Pan L, Mu M, Yang P et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive. Cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 766-773.
- Wang D, Hu C, Zhu F et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323: 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Vaira LA et al. Epidemiological, otolaryngological, olfactory and gustatory outcomes according to the severity of COVID-19: a study of 2579 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 278: 2851-2859. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06548-w>

16. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
17. Chen L, Deng C, Chen X et al. Ocular manifestation, and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98 (8): e951-e959. doi: 10.1111/aos.14472
18. Wu P, Duan F, Luo C et al. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Providence, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138: 575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
19. Kuriyama A, Urushidani S, Nakayama T. Five-level emergency triage systems: variation in assessment of validity. *Emerg Med J*. 2017; 34: 703-710.
20. Ji D, Zhang D, Xu J et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 pneumonia: the call score. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 1393-1399.
21. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SRAS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323: 1843-1844.
22. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance- 2020. Available in: WHO/2019-nCoV-laboratory/2020.3
23. Nalla AK, Casto AM, Huang M-LW et al. Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer probe sets and one assay kit. *J Clin Microbiol*. 2020; 58: e00557-20. Available in: <https://doi.org/10.1128/JCM.00557-20>
24. Wyllie AI, Fournier J, Casanovas-Mssana A et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1283-1286. doi: 10.1056/NEJMc2016359.
25. Axell-House D, Lavingia R, Rafferty M et al. The estimation of diagnostic accuracy of tests for COVID-19: a scoping review. *J Infection*. 2020; 81 (5): 681-697. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.043>

Conflicto de interes: Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Financiamiento: El presente trabajo no recibió algún financiamiento.

www.medigraphic.org.mx



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la cadena de frío en unidades de sangre total provenientes de un centro de colecta

Evaluation of the cold chain in whole blood units from a collection center

Palabras clave:

Cadena de frío de la sangre, pH, hemólisis, temperatura.

Keywords:

The cold chain in whole blood, pH, hemolysis, temperature.

Gutiérrez-Hernández RC,* Martínez-Centeno LG,* Galicia-Haro R,[‡] Cervantes-Servín N,* Vázquez-Del Ángel L,* Urrutia-Jiménez I*

* Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional (CMN) «La Raza», CDMX, México.
[‡] Instituto Politécnico Nacional (IPN), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, CDMX, México.

Correspondencia:
RC Gutiérrez-Hernández

Banco Central de Sangre Centro Médico Nacional «La Raza»
Calle Seris S/N esquina Jacarandas,
Col. La Raza,
Alcaldía Azcapotzalco, CDMX.
E-mail: rit_gu@yahoo.com.mx

Recibido: 16/04/2021
Aceptado: 28/02/2022

**RESUMEN**

Introducción: La cadena de frío de la sangre involucra un control estricto de temperatura, tiempo de traslado y equipo adecuado de transporte para preservar la función de células sanguíneas. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la cadena de frío en las Unidades de Sangre Total (UST) proveniente de un centro de colecta, comparadas con Unidades de Sangre Total obtenidas en el Banco Central de Sangre Centro Médico «La Raza» (BCSCMNL). **Material y métodos:** Estudio transversal, prospectivo y comparativo. Se evaluó la cadena de frío de la sangre mediante el monitoreo de temperatura, contenedor de transporte y número de refrigerantes respecto al número de UST, bajo especificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Normatividad Nacional. Se determinó grado de hemólisis y pH a cada unidad: se analizaron los resultados con la prueba de χ^2 y t de Student. **Resultados:** Se observó un mayor grado de hemólisis en las UST provenientes del centro de colecta (0.9%) en comparación con las obtenidas en BCSCMNL (0.1%). Las diferencias encontradas en los contenedores fueron: grosor y tipo de anclaje de tapa. **Conclusión:** El estudio demostró aumento del grado de hemólisis en las UST provenientes del centro de colecta por la falta de preservación de la cadena de frío.

ABSTRACT

Introduction: The cold chain of the blood involves a strict control of temperature of transfer and suitable equipment of transport, to preserve the function of the blood cells. **Objective:** To evaluate the efficacy of the cold chain in whole blood units obtained from a collection center, compared with whole blood units obtained at the Central Blood Bank «La Raza» National Medical Center (BSCMLR). **Material and methods:** Study cross-sectional, prospective and comparative. The cold chain of the blood was evaluated by monitoring the temperature, transport container and number of refrigerants with respect to the number of UST, under the specifications of the WHO and national Regulations. The degree of hemolysis and pH were determined at each unit: the results were analyzed with the χ^2 test and the t of Student. **Results:** A higher degree of hemolysis in WBU from the collection center (0.9%) than WBU from BSCMLR (0.1%) was observed. Differences found in the containers were: thickness and type of lid anchor. **Conclusions:** The study proved increased hemolysis of WBU from the collection center due to the lack of preservation of the cold chain.

Citar como: Gutiérrez-Hernández RC, Martínez-Centeno LG, Galicia-Haro R, Cervantes-Servín N, Vázquez-Del Ángel L, Urrutia-Jiménez I. Evaluación de la cadena de frío en unidades de sangre total provenientes de un centro de colecta. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (4): 172-180. <https://dx.doi.org/10.35366/105521>

INTRODUCCIÓN

Las obtenciones de sangre total (ST) se realizan en bancos de sangre y centros de colecta: vehículo o establecimiento no fijo que de acuerdo al marco normativo nacional^{1,2} (Modificación 2015, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos; y la NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos) establece sólo la recolección en estos centros, por lo que se envían a un Banco de Sangre para continuar con su procesamiento.^{2,3}

La unidad de ST obtenida en estos establecimientos debe colocarse a temperaturas controladas no más de 30 minutos después de la obtención, seguido de un estricto control de la temperatura y el equipo adecuado para su transporte, con la finalidad de evitar cambios bruscos de temperatura que podrían repercutir en la viabilidad, funcionalidad de las células y proteínas plasmáticas de la sangre;^{4,5} el personal de recolección debe asegurarse que la entrega al centro de procesamiento sea dentro de los marcos de tiempo específicos.⁶ Esto se conoce como «gestión de la cadena de frío de la sangre».

La unidad de ST es aquella que contiene el tejido hemático sin fraccionar en una bolsa satélite con anticoagulante;⁷ acorde con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la bolsa utilizada en el Banco Central de Sangre Centro Médico «La Raza» (BCSCMNL) y los centros de colecta son del tipo IV con cuatro bolsas (con solución anticoagulante citrato fosfato dextrosa [CPD] o ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa [ACD] y solución aditiva);⁸ marca Fresenius Kabi CompoFlex, con sistema T and B.⁹ La función de la solución anticoagulante contenida en la bolsa satélite es que el tejido se encuentre en un ambiente similar a las condiciones fisiológicas, por consiguiente el CPD contiene citrato de sodio que actúa como anticoagulante, fosfato de sodio como buffer (evita los cambios bruscos de pH en el medio) y la dextrosa que funge como sustrato para la glucólisis anaerobia se lleva a cabo mediante la vía Embden-Meyerhof de donde obtiene ácido láctico, con un consumo de 2 adenosín trifosfato (ATP), una ganancia de 4 ATP y un balance de 2 ATP, de esta vía deriva el ciclo de Rapoport-Luebering para la formación del 2,3 difosfoglicerato. Este metabolito tiene especial significado en la regulación de la fijación de oxígeno por la hemoglobina (modera el abastecimiento de oxígeno a los tejidos) utilizando como cofactor la

nicotinamida adenina dinucleótida (NADH). La adenina contenida en la solución aditiva se desamina en inosina manteniendo niveles aceptables de ATP, ADP, AMP mediante el metabolismo de los nucleótidos por medio de la adenilatociclasa pasando de ADP a ATP; dichas rutas metabólicas, dependen de la temperatura y de la concentración de pH si estos se modifican de forma importante; el 2-3 difosfoglicerato disminuye, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno aumenta proporcionalmente, por lo tanto, cuando se transfunden estas células no pueden liberar oxígeno a los tejidos donde se requiere.^{10,11}

Independientemente de que el CPDA (solución de citrato fosfato dextrosa y adenina) sea un conservador adecuado para la sangre a temperaturas de 22 °C, favorece la fragilidad osmótica y alteración en la membrana generando un eritrocito rígido fácil de ser hemolizado.¹²

El embalaje y transporte de la ST dependerá principalmente de los contenedores portátiles para transportarla, deben conservar la temperatura entre +2 a +10 °C durante un tiempo estimado de 130 horas, los contenedores deben ser herméticos, termoaislantes y lavables, estar constituidos de una capa externa e interna de plástico o polietileno, así como de un material aislante de poliuretano, éstos deben ir acompañados por bloques refrigerantes que tienen una gran capacidad termo energética, en estado sólido mantienen una temperatura de +4 °C con un lapso en uso de dos horas, por lo tanto, se tiene que tomar a consideración la cantidad de UST a transportar, el tiempo y recorrido para llegar al Banco de Sangre.⁴

La temperatura adecuada para la conservación de la ST es de un intervalo de +2 y +10 °C.² Dicho intervalo ayuda a disminuir la velocidad del metabolismo sin detenerlo y el transporte celular para evitar la formación de agregados lipídicos que disminuyen la fluidez de la membrana; la temperatura de conservación también impide el crecimiento bacteriano generado por arrastre de la venopunción, previniendo su degradación y manteniendo su viabilidad, aunque no impide el crecimiento de bacterias psicrófilas.¹³ La utilización de termómetros electrónicos en los termos portátiles es importante.

La sangre es de naturaleza frágil, el trauma mecánico por un mal manejo durante el transporte es perjudicial para su viabilidad y funcionalidad; se debe transportar la sangre en condiciones estrictamente higiénicas para evitar la contaminación.^{4,14,15}

La hemólisis ocurre por variaciones de temperatura y por un inadecuado manejo durante el transporte (contac-

to directo con el refrigerante), o durante el procedimiento de extracción (hemólisis mecánica), solución aditiva, tiempo de almacenaje e incluso por contaminación bacteriana.¹⁶⁻¹⁸

El procesamiento es el siguiente eslabón importante. El personal debe estar capacitado y contar con manuales de procedimientos para garantizar la cadena de frío.¹⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 146 UST provenientes de un centro de colecta que llegan en el turno vespertino para su proceso y 146 UST obtenidas en el turno matutino en BCSCMNLR pendientes por fraccionar; se evaluaron los factores que repercuten en la calidad de estas unidades comparando mediciones en el periodo del 01 de junio al 30 de agosto de 2018.

Criterios de inclusión

UST obtenidas en el BCSCMNLR y UST externas provenientes del centro de colecta que cumplieran con los siguientes requisitos:

1. Todos los documentos administrativos (FBS-1, cuestionario de autoexclusión).
2. UST con un volumen dentro de 405-495 mL, establecido por la NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
3. Unidades de sangre correctamente etiquetadas.
4. Para las UST externas provenientes de puestos de sangrados, que se envíen con sus respectivos tubos para serología correctamente etiquetados.

Criterios de exclusión

1. Unidades que se encuentren con la presencia de coágulos visibles.
2. Unidades con algún defecto o ruptura.
3. Unidades por debajo del peso establecido por el BCSCMNLR como volumen insuficiente (VI).
4. Unidades por encima del peso establecido por el BCSCMNLR como exceso de volumen (EV).

Temperatura

Se registraron los datos generados mediante el Software para PC en el Registrador de datos de temperatura Data Logger Testo 174 T Modelo 0572 1560, el cual lleva su-

pervisión continua de la temperatura de almacenamiento durante el transporte del centro de colecta Hospital General Regional (HGR) Núm. 25 a su llegada al BCSCMNLR, después se procedió a verificar la temperatura como lo menciona el manual técnico del *American Association of Blood Banks* (AABB):²⁰

Se abrió el contenedor de envío.

Seleccionamos dos unidades al azar de ST de las situadas en la parte media del contenedor.

Colocamos el termómetro bimetálico GB (BSCU-07. Resolución 1 °C con un alcance de medición -40 a +70 °C) con el bulbo entre ambas bolsas (etiquetas mirando hacia afuera), asegurando una forma de «sándwich» colocando dos ligas y proceder a cerrar el contenedor.

Se esperó de 3-5 minutos y registrar la temperatura del termómetro.

pH: a las 292 UST seleccionadas se les tomaron 5 mL de la tubuladora principal y se colocaron en tubos Corning de 10 mL; se procedió a medir el pH con un potenciómetro Thermo Scientific Orion Star™ A211, previamente calibrado con tres soluciones: a) Orion Application Solution pH 10.01 ± 0.01 Buffer (Orion 910110); b) Orion Application Solution pH 4.01 ± 0.01 Buffer (Orion 910104); c) Orion Application Solution pH 7 ± 0.01 Buffer (Orion 910107). Se registraron las lecturas en la hoja de recolección de datos. Nunca se abrió el sistema cerrado de la bolsa para ninguna determinación, por lo que siguió el proceso de manera normal de fraccionamiento.

Hemólisis: la hemoglobina libre (hemólisis) se midió tomando un piloto de la tubuladura principal y se colocaron en tubos Eppendorf de 1 mL, se utilizó una alícuota de 100 µL, se colocó en una placa de vidrio; después se acercó la Microcubeta Hb 201-HemoCue (Hemocue AB Kuvettgatan 1SE26271), para que la muestra ascendiera por capilaridad, se procedió a leer en el equipo HEMOCUE Hb 201+ (Hemocue AB Angetholm, Sweden Internally Powered Equipment 6VDC 1443013443). Mientras que el resto de muestra en el tubo se centrifugó a 3,500 rpm durante 15 min en una centrífuga Eppendorf Centrifuge 5418 y se obtuvo la separación del plasma, del cual se utilizó una alícuota de 100 µL que se colocó en una placa de vidrio. Luego se acerca la Microcubeta Plasma Low (Hemocue AB Kuvettgatan 1SE26271), para que la muestra ascendiera por capilaridad, se procedió a leer en el equipo PLASMA/LOW HB (Hemocue AB 12V 1246303070 Angetholm, Sweden). Las lecturas de ambos se obtuvieron en g/dL y se registraron en la hoja de recolección de datos. El grado de hemólisis en porcentaje se determinó con la siguiente fórmula:²¹

$$\% \text{Hemólisis} = \frac{\text{Hb libre en suero (g/dL)}}{\text{Hb total (g/dL)}} \times 100$$

Tiempo de transporte: se registró el tiempo en horas y minutos del traslado de las unidades del centro de colecta al BCSCMNL; también se registró el tiempo en horas y minutos que la sangre quedaba expuesta a temperatura ambiente durante el proceso de piloteo y fraccionamiento.

Contenedores: se evaluaron de acuerdo con lo mencionado en el apartado 13.5 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012,² Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos y lo estipulado en la Guía de la cadena de frío de la sangre de la OMS (Organización Mundial de la Salud) Capítulo 7.⁴ Se corroboró si se realiza un cambio de refrigerantes cada dos horas como lo menciona la OMS. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excel 16.10 (180210) 2017. Para evaluar la relación entre variables utilizamos prueba de χ^2 y t de Student.

RESULTADOS

De 146 UST analizadas provenientes del centro de colecta (externas), comparadas con 146 UST obtenidas en el BCSCMNL (internas), se obtuvo la medición del pH, hemoglobina total y hemoglobina libre en plasma; con los dos últimos valores de cada muestra se calculó el porcentaje de hemólisis. En las UST externas el pH tuvo una media de 7.2 [H+], error estándar de la media de

0.01 (EE); mientras que la media del porcentaje de hemólisis 0.9 vs internas 0.1% con una desviación estándar (DE) 0.52, un EE 0.09 externa vs internas DE de 0.07, un EE 0.01 y un CV de 0.5%; con lo correspondiente al pH, presentó una media de 7.3 [H+], EE 0.02 y un coeficiente de variación (CV) de 0.02%, el grado de hemólisis de las UST externas fue mayor con respecto a las UST internas (Figura 1).

La evaluación del contenedor de transporte de las UST externas de acuerdo con sus características físicas estipuladas en la normatividad mexicana cumple; sin embargo, en la guía de la cadena de frío de la sangre de la OMS, hay dos diferencias: el espesor y el tipo de tapa de los contenedores, en dichas diferencias incumple (Tabla 1). El análisis al uso de bloques refrigerantes que formaban parte del embalaje de transporte de las UST externas encontró variación en el número y tipo de refrigerante. Por lo tanto, a partir de los refrigerantes ocupados se tomaron datos para evaluar las especificaciones de acuerdo con la guía de la cadena de frío de la OMS, se encontraron dos diferencias que son: el espesor y el tipo de tapa de los contenedores, dichas diferencias no están descritas en la normatividad mexicana (Tabla 1). En el análisis al uso de refrigerantes que conformaban parte del embalaje de transporte de las UST externas se observó que había variación en el número y tipo de refrigerante.

No específica (NE): a partir de los refrigerantes ocupados se tomaron datos para evaluar las especificaciones de acuerdo a la guía de la cadena de frío de la OMS; el número de refrigerantes con respecto al número de UST

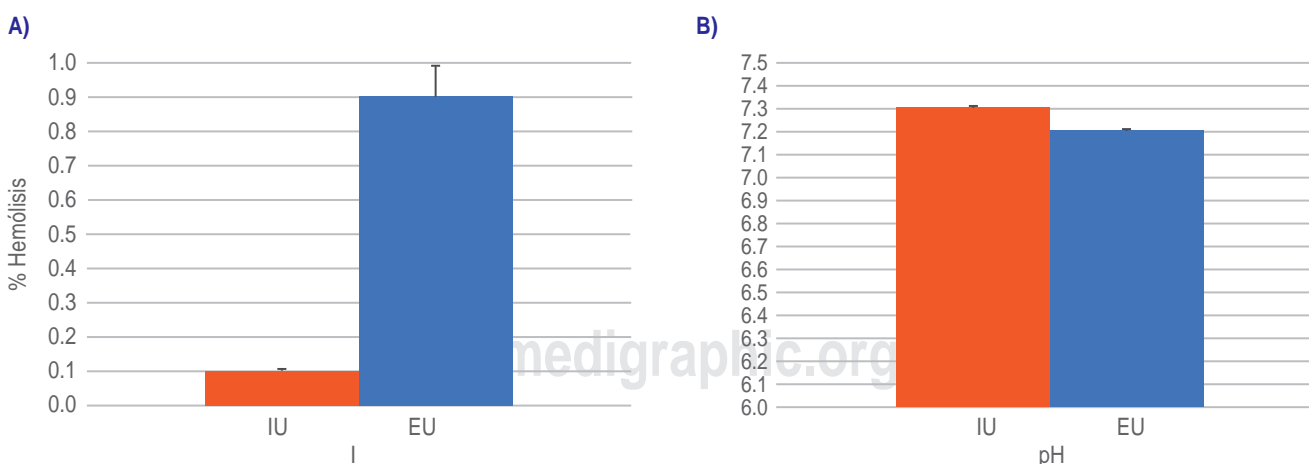


Figura 1: A) Porcentaje de hemólisis en Unidades de Sangre Total. La barra IU representa las unidades internas (n = 146), la barra EU las unidades externas (n = 146). Se representa la media \pm error estándar * p < 0.5. Prueba χ^2 . **B)** Medición de pH en Unidades de Sangre Total. La barra IU representa las unidades internas (n = 146), la barra EU las unidades externas (n = 146). Se representa la media \pm error estándar * p < 0.5. Prueba de χ^2 .

Tabla 1: Resultados de la evaluación del contenedor de transporte del centro de colecta.

Especificaciones	Nevera rígida 48QT	Organización	
		Mundial de la Salud	NOM 253-SSA1-2012
Marca	Coleman		
Modelo	76501378146		
Capacidad de almacenamiento de sangre	20 unidades de ST sin refrigerante/15 unidades de ST con refrigerantes	Cumple/BB3	Cumple
Peso de carga máxima	45.7	Cumple	Cumple
Peso sin carga	3.4 kg	No específica	No específica
Material de la superficie externa	Polietileno de alta densidad	Cumple	Cumple
Material de revestimiento interno	Polietileno de alta densidad	Cumple	Cumple
Material aislante	Poliuretano	Cumple	Cumple
Espesor de aislamiento	2.5 cm	No cumple	No específica
Dimensiones exteriores en cm	65 x 36 x 36	Cumple	Cumple
Dimensiones interiores en cm	50 x 25 x 29	Cumple	Cumple
Tipo de tapa y anclajes	Junta por ensamble	No cumple	No específica

en el contenedor se evaluó bajo la cantidad de refrigerantes recomendados por el BCSCMNLR en su documento *Instructivo de embalaje para transporte de sangre desde el centro de colecta*.²² El primer tipo de refrigerante evaluado no tenía marca, ni ninguna especificación; el segundo tipo de refrigerante es el PracticoS Thermo Ice, indica que puede ser utilizado para medicamentos;²³ el tercero es AcuTemp PXC, el cual fue diseñado para manejo de temperaturas de transporte manteniendo una temperatura de 2-8 °C.²⁴ El tamaño del refrigerante no es adecuado con las especificaciones en relación al tamaño del contenedor y para el cuarto refrigerante de la marca LICON no se encontró ninguna referencia. Mientras que para la relación número de refrigerantes-UST se observó un número insuficiente de refrigerantes con respecto al número de UST contenidas, pero en otros un mayor número de refrigerantes con respecto al número de UST, (Tabla 2) incluso omitiendo el número de refrigerantes contenidos con respecto a lo autorizado por el instructivo de embalaje del BCSCMNLR, el cual menciona que debe contener 12 por cada 14 UST²² y se determinó un promedio de 10 por cada 11 UST.

La medición de las temperaturas usando el método de la AABB arroja una media de 14 °C, mientras que para el Data Logger Testo fue de 19 °C, con diferencia de 5 °C. Tiempo de traslado promedio de dos horas con cuarenta y un minutos.

El tiempo de exposición a temperatura ambiente en el área de fraccionamiento fue de tres horas con veintidós minutos de los distintos días en los que se llevó a cabo el análisis de muestras (Tabla 2).

De las variables analizadas, la que presentó significancia estadística entre las UST externas con respecto a las UST internas fue el porcentaje de hemólisis > 0.8% en las UST externas con un valor $p = 0.05$ (Tabla 3).

Para la relación entre variables de las UST externas, se encontró significancia estadística en la temperatura de la bolsa con respecto a la temperatura registrada por el Datalogger-Testo ($p = 0.05$) y el número de refrigerantes con respecto a la presencia de hemólisis ($p = 0.05$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La mayoría de las bolsas para la conservación de la sangre que contiene CPD en la bolsa satélite poseen un pH ácido entre 5.6-5.8, por debajo de un pH normal fisiológico de la sangre, este pH se debe mantener así por los procesos de esterilización de las bolsas. Bratosin y colaboradores describen que al momento de entrar en contacto la sangre con el anticoagulante, el pH cambia de 5.6 a 6.8 al cabo de seis horas y alcanza un pH de 7.6 después de una semana.²⁵ Sin embargo, esto no coincide con lo encontrado en las UST internas, debido a que entre la recolección y la medición del pH el tiempo no excedía las seis horas, y encontramos valores de pH neutros, esto lo mencionan Tzounakas y colaboradores, la capacidad amortiguadora del plasma ayuda a evitar cambios en el pH de la ST en comparación con un concentrado eritrocitario (CE) que carece del plasma.²⁶ El Consejo de Transfusión de Sangre del Estado de Maharashtra menciona que al ser colectada la unidad de ST y entrar en contacto con el CPD ésta puede tener un pH de 7.20 en un inicio y al

pasar los días este va a ir decreciendo por el metabolismo del eritrocito y la conservación.^{27,28} Por ello, al realizar la medición de pH después de un par de horas de su recolección en el caso de las UST internas y externas, no encontramos ninguna modificación fuera de los intervalos de referencia.

La presencia de hemólisis es una clara respuesta al daño, por lo que es un marcador de control de calidad para ST o CE a término de vigencia.² Sin embargo, puede ser utilizado como indicador de un mal manejo o la ruptura de la cadena de frío de la sangre durante el transporte.^{4,17} Se demostró que la presencia de hemólisis presentadas en las UST provenientes del centro de colecta es ocasionada por la ruptura de la cadena de frío de la sangre en ausencia de control estricto de la temperatura de transporte; sin embargo, al realizar las mediciones, se observó que la presencia de hemólisis era más evidente en las primeras unidades que correspondían al mes de agosto a diferencia de las analizadas después del 14 de septiembre de 2018, es importante comentar esta diferencia debido a que se realizó una visita el día 12 de septiembre de 2018 al centro de colecta por el personal del BCSCMNL, donde se realizaron observaciones para sus correcciones en el proceso. A partir de esa fecha, fue evidente la disminución de hemólisis, cabe recalcar que pese a esta intervención realizada en la modificación del

proceso, las temperaturas de transporte no modificaron los valores de referencia, las pruebas estadísticas demuestran relación con respecto al número de refrigerantes asociados a mayor grado de hemólisis, con ello dejamos claro el impacto que tiene el mantener el número de refrigerantes con respecto al número de UST y la conservación estricta de la temperatura en el transporte de las UST externas.

De acuerdo con la NOM-253-SSA1-2012, el Consejo Europeo, la OMS, y Hardick J, la temperatura de transporte de UST puede ser entre 2-10 °C si se obtendrá plasma fresco y concentrado leucocitario, debido a que con temperaturas mayores a 10 °C pierden viabilidad,¹⁹ o bien, si se obtendrán unidades plaquetarias, se debe de transportar en un ambiente controlado de 22-24 °C utilizando placas refrigerantes de 1,4 butanodiol,⁶ porque a temperaturas menores de 18 °C empiezan a perder viabilidad las plaquetas y en este caso se debe prescindir de la obtención de plasma fresco.¹⁹ Para los procesos realizados en el BCSCMNL, se debe regular o seleccionar una temperatura adecuada al transporte, ya que se obtienen los cuatro componentes a partir de la UST, además los refrigerantes utilizados no presentan especificaciones que los recomienden como adecuados para la conservación de material biológico y por tanto no permite una comparación.

Tabla 2: Resultados obtenidos de las variables de temperatura y tiempo; número de refrigerantes con respecto de Unidades de Sangre Total del centro de colecta Hospital General Regional Núm. 25 durante el periodo agosto-octubre de 2018.

Día de toma de muestra 2018	Temperatura de la bolsa en °C	Dataloger-Testo temperatura °C	Horas de transporte por día	Horas de exposición por día	Refrigerantes en contenedor	Nº de UST
Agosto 10	14	14.42	2:10	4:50	12	5
Agosto 23	15	19.99	3:15	3:35	–	–
Agosto 24	13	25.31	2:55	3:49	12	14
Agosto 29	12	10.55	3:28	2:55	–	–
Agosto 31	13	DNE	DNE	2:50	5	7
Septiembre 14	12	17.76	2:35	3:52	C1: 12 C2: 11	14 9
Septiembre 20	12	20.05	3:15	2:18	–	–
Agosto 27	18	16.66	2:45	3:46	10	14
Octubre 3	14	21.22	2:55	3:05	8	6
Octubre 4	13	19.3	2:35	2:59	11	17
Octubre 5	16	23.69	3:40	3:05	10	11
Promedio	14	19	2:41	3:22	10	11

UST = Unidades de sangre total, DNE = Datos no encontrados, C1 = contenedor 1, C2 = contenedor 2.

Tabla 3: Análisis basado en el estadístico de χ^2 a partir de tablas de contingencia para medir la independencia entre variables medidas entre Unidades de Sangre Total externas e internas y dependencia entre variables medidas de las Unidades de Sangre Total externas y el análisis basado en el estadístico de t (Student) mediante la comparación de dos grupos de una sola variable (temperatura) de las Unidades de Sangre Total externas.

% Hemólisis	Frecuencia observada		Determinación de χ^2	
	Internas	Externas		
< 0.8	146	123	0.98327138	0.98327138
> 0.8	0	23	11.5	11.5
Total	146	146	Valor de χ^2 24.966	
Total	146	146	Valor de χ^2 2.72	

Nº de refrigerantes	Frecuencia observada		Determinación de χ^2	
	Hemólisis < 0.8%	Hemólisis > 0.8%		
Cumple con el número de refrigerantes	18	15	1.93207026	5.98021746
No cumple con el número de refrigerantes	47	6	1.20298714	3.72353162
Total	65	21	Valor de χ^2 12.83	

Tamaño de muestra	Temperatura bolsa		Temperatura Testo-Dataloger	
	N = 11		N = 10	
Diferencia observada			5.076818182	
Valor t de Student			3.57	
Valor de t			2.093	

Lo anterior dio como resultado que los refrigerantes evaluados en este trabajo son de características diferentes a las recomendadas por las guías.

Respecto al tipo de contenedor, y de acuerdo con las especificaciones de la OMS, las dos características donde recae la diferencia son: el espesor de aislamiento (cuando se recomienda que sea de 5-10 cm)²⁹ que va a permitir mantener la temperatura promedio en el intervalo sugerido con ayuda de los refrigerantes por más tiempo y el tipo de anclaje de la tapa (con bisagras),²⁹ que ayuda a prevenir la fuga de temperatura de enfriamiento del interior hacia el medio ambiente. En general no está permitido el uso de hieleras de tipo doméstico.⁴ A pesar de ello, en México esta situación no está regulada debido a que la NOM-253-SSA1-2012 menciona de manera inespecífica las características de los contenedores,² al mismo tiempo que la Secretaría de Salud maneja el término de «contenedores herméticos tipo hieleras».³⁰

La OMS menciona que el tiempo de transporte de la sangre no tiene relevancia siempre y cuando esté validada la autonomía frigorífica del contenedor (debe garantizar la temperatura adecuada por 60 horas),^{4,31} los tiempos

de transporte representan un riesgo cuando no hay un control de temperatura ya que afectan la viabilidad y funcionalidad de los eritrocitos.³²

Cuando se fraccionan las UST en los bancos de sangre permanecen expuestas a temperatura ambiente, sobre todo si se realiza la obtención de plaquetas. Pero al obtenerse plasma y el CE, las UST se deben procesar lo más pronto posible para que la exposición sea mínima, sin exceder los 30 minutos a temperatura ambiente.³³ Los requerimientos del BCSCMNLN por la cantidad de sangres procesadas al día mencionan que es indispensable que se mantenga una temperatura controlada del ambiente del área de trabajo, para minimizar el daño a los eritrocitos por cambios de temperatura.

CONCLUSIONES

Existe una relación estadísticamente significativa entre el número de refrigerantes (≤ 12) avalado por el BCSCMNLN con la presencia de hemólisis. La hemólisis presente fue mayor en las UST externas en comparación con las unidades internas.

El contenedor tipo *picnic* utilizado para el transporte no garantiza el control de la temperatura interna del mismo, repercutiendo en la disminución de la eficacia de la cadena de frío de la sangre; en los países en Desarrollo de Transición Económica como el nuestro y otros de América Latina, esta forma de transporte es muy frecuente, es probable que estas prácticas en los países desarrollados no se lleven a cabo por contar con tecnologías avanzadas, pero la importancia de documentarlas y el impacto que presentan para la calidad del componente pueden ser útiles en lugares donde aún se realiza este tipo de transporte.

La temperatura de transporte es mayor con respecto a la temperatura de la bolsa, por lo que es estadísticamente significativa y se encuentra fuera de los estándares de referencia, y sería importante realizar las recomendaciones de dónde colocar y cómo colocar el sensor del Datalogger-Testo.

El estudio demostró que no vigilar los procesos para mantener la eficacia de la cadena de frío de la sangre durante el transporte de UST externas repercutió negativamente, favoreciendo el incremento de hemólisis.

REFERENCIAS

- Diario Oficial de la Federación la adición al artículo 4o. Constitucional. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos. Diario Oficial de la Federación la adición al artículo 4o. Constitucional. México: 1983.
- Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación, México, en los términos del Artículo 47 Fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización. México: Diario Oficial de la Federación; 2012. NOM-253-SSA1-2012.
- Organización Mundial de la Salud. Sangre y componentes Seguros; Guías y principios para una práctica transfusional segura. Ginebra; Organización Mundial de la Salud; 2001.
- Organización Mundial de la Salud. La cadena de frío de la sangre, Guía para la selección y adquisición de equipos y accesorios (Clasificación NLM: WH 460). Ginebra; Organización Mundial de la Salud; 2004.
- Pick P, Fabijanic J. Temperature changes in donor blood under different storage conditions. *Transfusion*. 1971; 11: 213-215.
- Hardwick J. Section 12 Blood storage and transportation. Amsterdam: ISBT Science series, 2008.
- Dueñas VH. El Banco de sangre: [teoría, principios y procedimientos]. Pe.: 2ª ed. Cali: Programa Editorial; 2003.
- Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México. Diario Oficial de La Federación, 2018.
- Fresenius Kabi Complex Basic. Medical Devices. Standard Blood Bag Systems. (Consulted 27/06/19). Available in: https://www.fresenius-kabi.com/my/documents/Brochure_Compoflex_basic.pdf
- Rodak FB. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- D'Alessandro A, Gray AD, Szczepiorkowski ZM, Hansen K, Herschel LH, Dumont LJ. Red blood cell metabolic responses to refrigerated storage, rejuvenation, and frozen storage. *Transfusion*. 2017; 57 (4): 1019-1030.
- Radwanski K, Garraud O, Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Payrat JM, Min K. The effects of red blood cell preparation method on *in vitro* markers of red blood cell aging and inflammatory response. *Transfusion*. 2013; 53: 3128-3138.
- Mirabet V. Manipulación de células y tejidos para trasplante, Taller técnico Banco de Órganos y Tejidos de la Comunidad Valenciana, 2008 (Fecha de consulta: 29/10/2017) Disponible en: http://www.aebt.org/congreso2008/Documentacion/Programa_Cientifico/Sesion_Formativa/Taller/Taller.pdf
- National Blood Authority Australia. Managing Blood and Blood Product Inventory. 2014. Australia: NBAA; module 1 (31-62).
- Zamorano F, Escudero E. Guía Centrifugación de la sangre. Chile: Instituto Profesional DUOC UC; 2013.
- Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang*. 2004; 86 (3): 157-163.
- Hess JR. Red cell changes during storage. *Transfus Apher Sci*. 2010; 43: 51-59.
- Ramirez-Arcos S, Mastronardi C, Perkins H, Kou Y, Turner T, Mastronardi E et al. Evaluating the 4-hour and 30-minute rules: effects of room temperature exposure on red blood cell quality and bacterial growth. *Transfusion*. 2013; 53: 851-859.
- Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood Components. France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare 18th ed. 2015.
- Brecher ME. Editor. Technical manual. 15th ed. United States American; Association of Blood Banks; 2015.
- Bonilla J, Palomino F. Hemólisis inducida por el ejercicio: relación entre el nivel de actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y el grado de hemólisis. *Colomb Med*. 2008; 39: 126-134.
- IMSS, Instructivo de embalaje para transporte de sangre desde el centro de colecta, Banco de Sangre Centro Médico Nacional "La Raza".
- PRACTIKOS 2018 © (Fecha de consulta: 16/11/2018) Disponible en: <http://www.practikos.com>
- MEDEXSUPPLY (Fecha de consulta: 16/11/2018) Disponible en: https://www.medexsupply.com/laboratory-supplies-storage-and-transport-acutemp-pxc-coolant-packs-2-deg-c-to-8-deg-20-hour-hold-time-set-of-5-x_pid-22995.html
- Bratosin D, Tusa I, Rugina A, Stan L, Toader AL, Calu L et al. Influence of acidic extracellular pH from preservative medium on intracellular pH during storage in sagm additive solution. *Studia Universitatis "Vasile Goldis", Seria Stiintele Vietii*. 2016; 26 (4): 385-339.
- Tzounakas VL, Anastasiadi AT, Karadimas DG, Zeqo RA, Georgatzakou HT, Pappa OD et al. Temperature-dependent haemolytic propensity of CPDA-1 stored red blood cells vs whole blood - Red cell fragility as donor signature on blood units. *Blood Transfus*. 2017; 15 (5): 447-455.
- Maharashtra State Blood Transfusion Council. Preservation and Storage of Blood. (Consulted: 19/11/2018) Available in: <http://www.mahasbtc.com/preservation-and-storage-blood>
- Carreón AH. Hemólisis en Tejido Sanguíneo. Curso Online, Realizado el 29 de septiembre del 2018.
- World Health Organization. Safe blood and blood products Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment. Ginebra: World Health Organization (NLM classification: WH 460), 2005.
- CENETEC-SALUD. Guía de Equipamiento Servicios de Sangre, México: GE. Servicios de Sangre. V.00 VIII. 2006.
- Makhro A, Huisjes R, Verhagen LP, Mañú-Pereira Mdel M, Llaudet-Planas E, Petkova-Kirova P et al. Red cell properties after different modes of blood transportation. *Front Physiol*. 2016; 7: 288.

32. Minetti G, Egée S, Morsdorf D, Steffen P, Makhro A, Achilli C et al. Red cell investigations: art and artefacts. *Blood Rev.* 2013; 27 (2): 91-101.
33. Australian Red Cross Blood Service. Blood component storage temperature range. (2016). [Consulted: 03/12/2018] Available in: https://transfusion.com.au/blood_products/storage/storage_temperature_range

Conflicto de intereses y financiamiento: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con el tema de la publicación, los autores han leído y aprobado la versión final para publicación y no se recibió financiamiento ni patrocinio por ninguna organización o institución.

www.medigraphic.org.mx



ARTÍCULO ORIGINAL

Farmacorresistencia bacteriana de patógenos prioritarios aislados en Chilpancingo, Guerrero, México

Bacterial drug resistance of priority pathogens isolated in Chilpancingo, Guerrero, Mexico

Palabras clave:

Resistencia bacteriana, patógenos prioritarios, antibióticos.

Keywords:

Bacterial resistance, priority pathogens, antibiotics.

Nájera-Bello Jorge Antonio,* Villanueva-Pastrana Nallely,* Barlandas-Rendón Nicolás Rogelio Eric,* Quintana-Ponce Sandra,* Cruz-Navarrete Elizabeth,† Maya-Rodríguez Patricia Anayeli‡

* Escuela Superior de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Guerrero, México.
† Laboratorio clínico, Hospital General «Dr. Raymundo Abarca Alarcón», Chilpancingo, Guerrero, México.

Correspondencia:
Nicolás Rogelio Eric Barlandas-Rendón
Responsable del Laboratorio de Bioquímica Clínica y Medicina de Laboratorio de la Escuela Superior de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Guerrero.
Av. Universidad s/n, Col. Las Colinas, 39105, Petaquillas, Gro., México
E-mail: barlandas@outlook.com

Recibido: 03/02/2022
Aceptado: 25/02/2022

**RESUMEN**

Introducción: La resistencia bacteriana representa un grave problema de salud pública a nivel mundial, donde México no es la excepción. Es conveniente conocer el comportamiento de los patógenos aislados en nuestro país, los cuales son designados por la Organización Mundial de la Salud como patógenos prioritarios, así como conocer los patrones de resistencia locales. **Objetivos:** Analizar los perfiles de resistencia antimicrobiana de patógenos prioritarios aislados en el Hospital General de Chilpancingo, Guerrero. **Material y métodos:** La presente investigación analizó la información obtenida de microorganismos aislados durante el año 2018. Para la identificación se utilizó el equipo automatizado VITEK® 2 Compact. Se realizó la prueba complementaria de cribado de resistencia a colistina en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. **Resultados:** *Escherichia coli* fue la bacteria con mayor prevalencia presentando cepas BLEE con 69.3%. *Acinetobacter baumannii* fue la bacteria que presentó mayor posible pandrogresistencia con 7.7%. Se encontró 6.5% de resistencia a colistina en *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusiones:** Es conveniente conocer la epidemiología local para tomar decisiones dirigidas en el tratamiento de los microorganismos de la Región Centro del Estado de Guerrero.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance represents a serious public health problem worldwide, where Mexico is no exception. It is convenient to know the behavior of pathogens isolated in our country, which designated by the World Health Organization as priority pathogens, and to know the local resistance patterns. **Objectives:** To analyze the antimicrobial resistance profiles of priority pathogens isolated in the General Hospital of Chilpancingo, Guerrero. **Material and methods:** The present investigation analyzed the information obtained from microorganisms isolated during 2018. The VITEK® 2 Compact automated equipment was used for strain identification. Then, the complementary colistin resistance screening test was performed on *Pseudomonas aeruginosa* strains. **Results:** *Escherichia coli* was the most prevalent bacterium presenting BLEE strains with 69.3%. *Acinetobacter baumannii* was the bacterium that presented the highest possible pandrug resistance with 7.7%. A 6.5% resistance to colistin was found in *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusion:** It is convenient to know the local epidemiology to take directed decisions in the treatment of microorganisms in the Central Region of the State of Guerrero.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la resistencia antimicrobiana (RAM) causa cientos de miles de muertes cada año en el mundo; se ha pronosticado que para el año 2050 el número de muertes por año

podría alcanzar los 10 millones, superando al cáncer si no se toman las medidas al respecto.¹ La resistencia antimicrobiana es considerada una amenaza para la salud pública en todo el mundo, por ello, la 68ª Asamblea Mundial de la Salud, en mayo de 2015,

Citar como: Nájera-Bello JA, Villanueva-Pastrana N, Barlandas-Rendón NRE, Quintana-Ponce S, Cruz-Navarrete E, Maya-Rodríguez PA. Farmacorresistencia bacteriana de patógenos prioritarios aislados en Chilpancingo, Guerrero, México. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (4): 181-187. <https://dx.doi.org/10.35366/105522>

aprobó el plan de acción mundial para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos, haciendo un llamado para implementar acciones locales, nacionales y globales ante la RAM.²

En México se han desarrollado iniciativas para hacer frente a la resistencia antimicrobiana, como la vigilancia a través de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) y el Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación (GIVEBPVac), además de políticas regulatorias como la implementación de la restricción de venta de antibióticos sólo con receta médica a partir de 2010.³ En el año 2018 se creó la iniciativa de la Red de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia (INVIFAR) en México, la cual tiene como finalidad luchar contra la resistencia a los antimicrobianos, contribuyendo al mejoramiento en la vigilancia y el control de la farmacorresistencia.^{2,3}

La investigación sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos en México se centró, de manera inicial, en las infecciones gastrointestinales, aunque también se ha enfocado en la generación de reportes y en la descripción de los mecanismos de resistencia en las bacterias provenientes, principalmente, de muestras de pacientes con infecciones hospitalarias, así como de brotes, endemias o de patógenos persistentes.^{4,5}

La resistencia a los antibióticos implica la capacidad de un microorganismo de resistir los efectos de un antimicrobiano, la cual puede ser producida por selección natural como resultado de mutaciones ocurridas al azar, o puede inducirse mediante la aplicación de presión selectiva a una población.^{6,7}

La etiología se atribuye principalmente a la excesiva, y en ocasiones inadecuada, utilización de los antibióticos. La presencia de microorganismos multirresistentes (MMR) tiene importantes repercusiones para los pacientes y el sistema sanitario, tales como: mayores costos, brotes epidémicos e incremento en la morbimortalidad.^{8,9}

La resistencia de las bacterias a los antibióticos es un problema que se ha complicado día tras día y más aún en los últimos años, pues como cualquier especie viviente, las bacterias tienen la capacidad de desarrollar diferentes mecanismos de defensa ante cualquier tipo de amenaza que atente contra su supervivencia.¹⁰⁻¹²

Las bacterias de prioridad crítica son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos.¹³

Las bacterias generan perfiles de resistencia que dependen de su comportamiento frente a diferentes familias de antibióticos dando como resultado conocer

si es multidrogorresistente (MDR), con multidrogorresistencia extendida (XDR) y pandrogorresistente (PDR).^{1,7} Las definiciones de resistencia se clasifican según el número y la clase de antibióticos afectados. La multidrogorresistencia (MDR) se define como la ausencia de sensibilidad a, por lo menos, un fármaco en tres o más de las categorías de antibióticos; la multidrogorresistencia extendida (XDR) se refiere a la ausencia de sensibilidad a, por lo menos, un agente en todas las categorías de antimicrobianos excepto en dos de ellas o menos, y la resistencia a todos los antimicrobianos se define como pandrogorresistencia (PDR).²

La presente investigación tiene el objetivo de conocer la farmacorresistencia de bacterias aisladas en el Hospital General «Dr. Raymundo Abarca Alarcón», de Chilpancingo, Gro., con especial énfasis en las especies/fenotipos prioritarios, considerados de alerta epidemiológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomaron muestras para cultivo de bacterias provenientes de diversos especímenes (orina, heces, sangre, entre otros) de los diferentes servicios del Hospital General de la Ciudad de Chilpancingo Guerrero, México (Pediatria, Ginecología, Tococirugía, Medicina Interna, etcétera) durante el periodo comprendido de enero a diciembre de 2018.

Las muestras fueron procesadas en el sistema automatizado VITEK® 2 Compact (Biomérieux, Marcy l'Étoile, France). Los datos recopilados del sistema VITEK® 2 Compact se exportaron al programa Whonet 5.6, realizándose la conversión del archivo de texto al formato Whonet a través de la herramienta BacLink2, en el cual se ingresaron los datos de identificación del laboratorio. Posteriormente, se configuró en el software del BacLink2 el origen de los datos y se colocaron las reglas a seguir para la interpretación de los antibiogramas, en este caso la guía M100 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) 2019, especificando el método de concentración mínima inhibitoria (CIM) que fue utilizado en este estudio. Los procedimientos y algoritmos de análisis se diseñaron y ejecutaron mediante el uso de macros guardadas en Whonet versión 5.6.²

Se realizó la prueba de cribado de resistencia a la colistina (como posible alternativa terapéutica) en las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, utilizando una concentración de antibiótico de 2 µg/mL, colocando un disco de colistina en medio líquido (caldo Müller Hintom con cationes ajustados) para permitir que el antibiótico eluya al medio de acuerdo con lo descrito en el M100 del CLSI.

RESULTADOS

Se aislaron un total de 2,878 especímenes, los cuales incluyeron: urocultivo, hemocultivo, muestras del tracto respiratorio, coprocultivo, líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros (cultivo de catéter, cultivo de cánula, herida, etcétera). El mayor número de aislamientos (1,119) correspondió a los urocultivos (*Figura 1*).

Durante este periodo se obtuvieron un total de 1,297 bacterias consideradas dentro de las especies denominadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015 como de alerta epidemiológica (*Figura 2*).

Las tasas de resistencia presentadas por las bacterias Gram positivas se ilustran en la *Tabla 1*, las de enterobacterias en la *Tabla 2* y las no fermentadoras en la *Tabla 3*; relacionándolas con el tipo de espécimen y la familia del antibiótico, solo o combinado.

Las bacterias Gram positivas presentan gran resistencia a la penicilina como lo es *Staphylococcus aureus* con 87.4%, seguido de *Enterococcus faecium* con 62.5% y *Enterococcus faecalis* con 20.9%.

Enterococcus faecalis y *Enterococcus faecium* presentaron gran resistencia a fluoroquinolonas de segunda, tercera y cuarta generación, además se caracterizaron por su elevada resistencia a la tigeciclina (*Tabla 1*).

Las enterobacterias presentaron resistencia a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, así como también a las penicilinas, siendo sensibles a los carbapenémicos, 48.5% de los aislamientos de enterobacterias fueron productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) (*Tabla 2*).

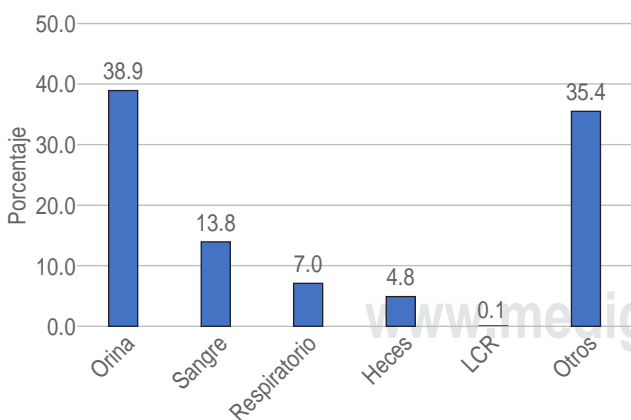


Figura 1: Representación de los microorganismos aislados en los diferentes especímenes durante el 2018 en el Hospital General «Dr. Raymundo Abarca Alarcón». LCR = líquido cefalorraquídeo.

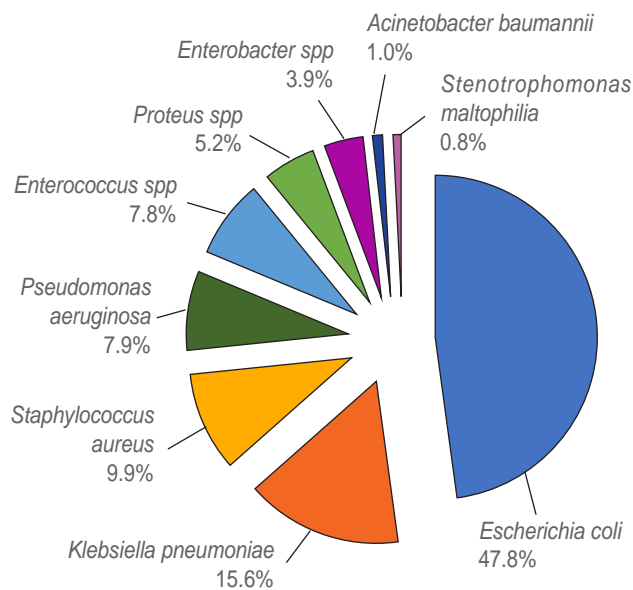


Figura 2: Bacterias consideradas prioritarias, aisladas en el año 2018.

Las bacterias no fermentadoras presentaron resistencia a cefalosporinas de primera y tercera generación con casi 100% de resistencia; sin embargo, frente a cefalosporinas de cuarta generación su resistencia disminuye a 27.5% en promedio, y en cuanto a carbapenémicos presentaron 32.5% de resistencia, siendo menos efectivos que las cefalosporinas de cuarta generación. Se determinó la resistencia a colistina en 16 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, encontrándose 6.25% de resistencia. En cuanto a *Stenotrophomonas maltophilia*, presentó 7.1% de resistencia a trimetoprima con sulfametoxazol (STX) (*Tabla 3*).

La bacteria que más posible pandrogresistencia presentó fue *Acinetobacter baumannii* con 7.7%, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* con 4.9%, siendo las no fermentadoras las que más presentan este tipo de perfil; en cuanto a las con posible multidrogresistencia extendida, tenemos principalmente a *Acinetobacter baumannii* con 69.2% seguida de la enterobacteria *Klebsiella pneumoniae* con 53.5% y en las multidrogresistentes encontramos a *Acinetobacter baumannii* con 69.2% comparándose con *Escherichia coli*, la cual presentó 69% de multidrogresistencia, siendo *Acinetobacter baumannii* la bacteria que presenta mayor resistencia a los antibióticos (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

Se aislaron un total de 472 aislamientos de BLEE, *Escherichia coli* fue la bacteria más representativa con 69.3%,

Tabla 1: Tasas de resistencia bacteriana en porcentaje para Gram positivas aisladas en el HGRAA en los diferentes especímenes.

Género/especie	Especímen(n)	Penicilina					CEP 2a	AMI GEN	RIF RIF	FLU 2a	FLU 3a	FLU 4a	STX STX	LIC CLI	MAC ERY	NIT NIT	ISO LNZ	GLU VAN	EST QDA	TIG TCY
		PEN	OXA	AMP	FOX	FOV														
<i>Staphylococcus aureus</i>	Todo (129)	68.2	6.2	ND	6.2	3.1	1.6	10.9	10.9	7.8	8.5	20.2	14.0	0.0	0.0	0.0	4.7	6.2	14.7	
	Sangre (20)	70.0	0.0	ND	0.0	10.0	0.0	10.0	10.0	5.0	10.0	10.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	
	Respiratorias (45)	68.8	4.4	ND	4.4	0.0	0.0	4.4	4.4	0.0	4.4	13.3	11.1	0.0	0.0	0.0	4.4	6.7	13.3	
<i>Enterococcus faecium</i>	Todo (32)	62.5	ND	53.1	ND	0.0	ND	21.9	21.9	28.1	ND	56.2	68.8	0.0	0.0	0.0	0.0	9.4	68.8	
	Orina (24)	58.3	ND	54.2	ND	0.0	ND	25.0	25.0	29.2	ND	58.3	75.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.5	70.8	
<i>Enterococcus faecalis</i>	Todo (69)	20.9	ND	8.8	ND	0.0	ND	44.8	44.8	46.3	ND	90.9	67.2	3.0	9.0	4.5	4.5	71.6	95.5	
	Orina (45)	18.6	ND	4.7	ND	0.0	ND	51.2	51.2	51.2	ND	92.9	67.4	0.0	4.7	0.0	0.0	79.1	100.0	
Sangre (4)	33.3	ND	25.0	ND	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	ND	100.0	66.7	0.0	33.3	0.0	100.0	100.0		

Familias: CEF 2a = cefalosporinas de segunda generación, AMI = aminoglucósidos, RIF = rifampicinas, FLU 2a = fluoroquinolonas de segunda generación, FLU 3a = fluoroquinolonas de tercera generación, FLU 4a = fluoroquinolonas de cuarta generación, STX = trimetoprima/sulfametoxazol, LIC = lincosamidas, MAC = macrólidos, NIT = nitrofurantoinas, ISO = oxazolidinonas, GLU = glucopéptidos, TIG = tigeciclina.
Antibióticos: PEN = penicilinas, OXA = oxacilina, AMP = ampicilina, FOX = ceftoxitina, GEN = gentamicina, RIF = rifampicina, CIP = ciprofloxacino, LVX = levofloxacino, MFX = moxifloxacino, STX = trimetoprima/sulfametoxazol, CLI = clindamicina, ERY = eritromicina, LNZ = linezolid, VAN = vancomicina, QDA = quinupristina/dalfopristina, TCY = tigeciclina.

seguida de *Klebsiella pneumoniae* con 29.4%. De los hemocultivos, la bacteria que más presentó BLEE fue *Escherichia coli* con 76.7%; otros investigadores han reportado en hemocultivos de pacientes con cáncer porcentajes más bajos (41% de 1,591 aislamientos) de bacterias BLEE en cepas aisladas en hemocultivos.¹²

Escherichia coli presentó una resistencia a carbapenémicos como el meropenem con 0.7% de resistencia y al ertapenem con 1.1% de resistencia, identificándose una resistencia baja para la amikacina de 10.1%, lo que sugiere que estos medicamentos siguen siendo eficaces para el tratamiento de infecciones del tracto urinario.¹⁴ Los datos sugieren que estos antibióticos son una alternativa terapéutica eficaz, sobre todo si se usan en combinación con otros medicamentos.^{2,7}

Klebsiella pneumoniae presentó baja resistencia a carbapenémicos como el meropenem con 0.5% y el ertapenem con 1.0%, siendo éstos aún más bajos que los obtenidos por *Escherichia coli*. Es conveniente mencionar que *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria que incrementa su resistencia a carbapenémicos en cultivos de sangre. La resistencia a carbapenémicos es preocupante, ya que es asociada frecuentemente con el gen bacteriano tipo *klebsiella pneumoniae carbapenemasa* (KPC).^{2,12,15}

En relación a las cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* se observó que no presentaron resistencia para linezolid, para vancomicina se identificó 4.7% de resistencia, siendo estos antibióticos en los cuales se ha puesto más hincapié en la búsqueda de resistencia, estos resultados son similares a los reportados por investigadores mexicanos a nivel nacional, quienes no reportan resistencia hacia linezolid y vancomicina; otros autores reportan resistencias totales a la metilicina, contrario a lo reportado en la presente investigación, donde se observó una resistencia de 6.2% a la oxacilina.^{2,5}

En cuanto a *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* no se observó resistencia para gentamicina. En el caso de *Enterococcus faecalis* se presentó una resistencia de 9% para linezolid y de 4.5% para vancomicina; mientras que otros investigadores mexicanos reportan una resistencia más baja para linezolid (4%). Asimismo, se ha reportado resistencia a gentamicina de 2%, observándose que este último antibiótico presenta mejor efecto terapéutico a dichas bacterias; no obstante, para la utilización de los aminoglucósidos se debe considerar sus potenciales efectos adversos.^{2,15}

Entre las no fermentadoras, *Pseudomonas aeruginosa* presenta una resistencia al meropenem de 22.7%, de 6.1% a la gentamicina y de 7.0% a cefepima, por lo que estos dos últimos antibióticos siguen siendo de las mejores alternativas terapéuticas para el tratamiento de

Tabla 2: Tasas de resistencia bacteriana en porcentaje para enterobacterias aisladas en el HGRAA en los diferentes especímenes.

Género/especie	Especimen (n)	PEN AMP	PEN/INH		CEF CZO	CEF CRO	CEF 3 ^a FEP	CEF 4 ^a FEP	MON ATM	CAR			Aminoglucósido			FLU 2 ^a		STX STX	NIT NIT
			SAM	TZP						ETP	MEM	AMK	GEN	TOB	AMK	GEN	TOB		
<i>Escherichia coli</i>	Todo (620)	87.4	41.3	18.7	60.6	58.5	58.4	58.9	1.1	0.7	10.1	42.7	25.1	66.0	57.8	2.5			
	Orina (371)	87.0	42.5	17.7	59.9	58.0	58.0	58.2	0.5	0.0	10.6	43.0	27.9	69.9	55.4	4.1			
	Sangre (45)	93.0	58.1	20.9	79.1	76.7	76.7	79.1	7.0	2.3	23.3	60.5	32.6	83.7	44.2	0.0			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Respiratorias (13)	92.3	69.2	30.8	92.3	92.3	92.3	92.3	0.0	0.0	7.7	30.8	23.1	84.6	76.9	0.0			
	Todo (202)	88.1	55.7	18.4	64.7	62.2	62.2	63.7	1.0	0.5	0.5	46.8	40.8	56.2	61.7	8.5			
	Orina (86)	89.5	62.8	24.4	67.4	66.3	66.3	66.3	1.2	0.0	1.2	50.0	46.5	60.5	68.6	10.5			
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Sangre (19)	84.2	57.9	10.5	63.2	63.2	63.2	63.2	5.3	0.0	0.0	31.6	31.6	31.6	52.6	0.0			
	Respiratorias (11)	85.7	57.1	0.0	57.1	57.1	57.1	57.1	0.0	0.0	0.0	42.9	28.6	71.4	71.4	0.0			
	Todo (20)	70.0	35.0	10.0	50.0	35.0	35.0	35.0	5.0	5.0	5.0	20.0	30.0	45.0	45.0	5.0			
<i>Proteus spp</i>	Orina (7)	57.1	28.6	0.0	28.6	28.6	28.6	28.6	0.0	0.0	0.0	28.6	28.6	28.6	42.9	0.0			
<i>Enterobacter spp</i>	Sangre (4)	100.0	100.0	25.0	100.0	100.0	100.0	100.0	25.0	25.0	25.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0			
<i>Serratia spp</i>	Todo (67)	28.4	9.0	0.0	20.9	4.5	3.0	4.5	0.0	0.0	0.0	7.5	3.0	19.4	28.4	85.1			
	Todo (51)	N/D	N/D	26.0	94.0	38.0	30.0	38.0	14.0	12.0	12.0	32.0	28.0	42.0	38.0	12.0			
	Todo (54)	N/D	N/D	0.0	ND	3.8	0.0	5.7	3.8	1.9	1.9	ND	1.9	1.9	7.5	7.5			

Familias: PEN = penicilinas, PEN/INH = penicilinas más inhibidor, CEF 1^a = cefalosporinas de primera generación, CEF 3^a = cefalosporinas de tercera generación, CEF 4^a = cefalosporinas de cuarta generación, MON = monobactámicos, CAR = carbapenémicos, FLU 2^a = fluoroquinolonas de segunda generación, STX = trimetoprima/sulfametoxazol, NIT = nitrofurantoina. Antibióticos: AMP = ampicilina, SAM = ampicilina/sulbactam, TZP = piperacilina/tazobactam, CZO = ceftazolina, CRO = ceftriaxona, FEP = cefepima, ATM = aztreonam, ETP = ertapenem, MEM = meropenem, AMK = amikacina, GEN = gentamicina, TOB = tobramicina, CIP = ciprofloxacino, STX = trimetoprima/sulfametoxazol, NIT = nitrofurantoina.

Tabla 3: Tasas de resistencia bacteriana en porcentaje para no fermentadoras aisladas en el HGRAA en los diferentes especímenes.

Género/especie	Especimen(n)	PEN AMP	PEN/INH		CEF1 ^a CZO	CEF3 ^a CRO	CEF4 ^a FEP	MON ATM	CAR MEM	Aminoglucósido			FLU 2 ^a CIP	TRI SXT	NIT NIT
			SAM	TZP						AMK	GEN	TOB			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Todo (103)	99.0	92.9	16.5	100.0	98.0	7.0	ND	22.7	17.2	6.1	18.0	23.2	88.7	98.0
	Orina (20)	100.0	100.0	15.0	100.0	100.0	10.0	ND	15.8	15.0	5.0	15.0	15.0	90.0	100.0
	Sangre (12)	100.0	100.0	27.3	100.0	100.0	0.0	ND	41.7	41.7	0.0	41.7	41.7	100.0	100.0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Respiratorias (10)	100.0	100.0	40.0	100.0	100.0	20.0	ND	50.0	50.0	10.0	50.0	60.0	100.0	100.0
	Todo (13)	76.9	7.7	75.0	100.0	61.5	61.5	76.9	ND	ND	7.7	7.7	69.2	69.2	100.0
	Orina (3)	66.7	0.0	100.0	100.0	66.7	66.7	66.7	ND	ND	0.0	0.0	66.7	66.7	100.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Todo (11)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.1	ND
	Herida (4)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0	ND
	Respiratorias (3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0	ND

Familias: PEN = penicilinas, PEN/INH = penicilinas/inhibidor, CEF 1^a = cefalosporinas de primera generación, CEF 3^a = cefalosporinas de tercera generación, CEF 4^a = cefalosporinas de cuarta generación, MON = monobactámicos, CAR = carbapenémicos, FLU 2^a = fluoroquinolonas de segunda generación, TRI = trimetoprima/sulfametoxazol, NIT = nitrofurantoina. Antibióticos: AMP = ampicilina, SAM = ampicilina/sulbactam, TZP = piperacilina/tazobactam, CZO = ceftazolina, CRO = ceftriaxona, FEP = cefepima, ATM = aztreonam, MEM = meropenem, AMK = amikacina, GEN = gentamicina, TOB = tobramicina, STX = ciprofloxacino, STX = trimetoprima/sulfametoxazol, NIT = nitrofurantoina.

dicho microorganismo. *Pseudomonas aeruginosa* puede presentar también resistencia a las cefalosporinas de cuarta generación y a los carbapenémicos, siendo una bacteria considerada por la OMS como de prioridad crítica.^{2,15} En *Acinetobacter baumannii* se observó resistencias bajas para gentamicina (7.7%), tobramicina (7.7%) y para la piperacilina con tazobactam (7.7%); sin embargo, la resistencia a fármacos por parte de *Acinetobacter baumannii* debería ser considerada una prioridad en México, ya que ésta presenta altas tasas de resistencia en otras investigaciones.^{2,15}

Por último, para *Stenotrophomonas maltophilia* se observó una resistencia de 7.1% para trimetoprima con sulfametoxazol, lo cual es preocupante, ya que es el antibiótico alternativo para el tratamiento farmacológico.¹⁴

Respecto a los perfiles de resistencia, *Acinetobacter baumannii* fue la bacteria con mayor agresividad, puesto que presentó la tasa más alta de MDR con 69.2%, posible XDR con 69.2% y posible PDR con 7.7%. En investigaciones similares se ha identificado que *Pseudomonas aeruginosa* presentó 11.2% de MDR y *Acinetobacter baumannii* de 24%, también se ha descrito que la mayor cantidad de MDR se ha presentado en cepas de *Acinetobacter baumannii* procedentes de hemocultivos en el año 2012, en 2013 se identificaron más de *Pseudomonas aeruginosa*, en 2014 de *Klebsiella pneumoniae* y en 2015 de *Pseudomonas aeruginosa*.^{7,12}

Los resultados de la presente investigación permitirán tomar medidas terapéuticas más adecuadas y con mayor grado de conocimiento acerca del comportamiento de los microorganismos prioritarios aislados en la Región Centro

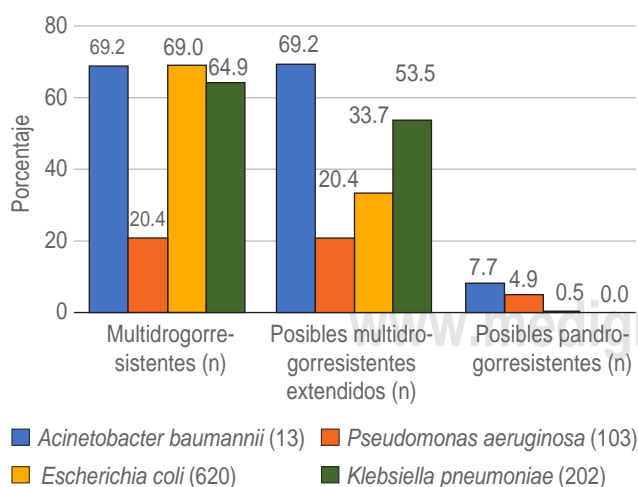


Figura 3: Clasificación de cepas según su perfil de resistencia en porcentaje.

del Estado de Guerrero donde se encuentra ubicado el Hospital General «Dr. Raymundo Abarca Alarcón».

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal del Hospital General «Dr. Raymundo Abarca Alarcón» por su valioso apoyo, así como a la Escuela Superior de Ciencias Naturales por sus aportaciones y colaboración para la realización de la presente investigación.

REFERENCIAS

- Olaechea P, Insaustib J, Blancoc A, Luqued P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Medicina Intensiva*. 2010; 34 (4): 256-267. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2009.11.013>
- Rodríguez E, León G, Petersen S, Pérez H, González E, Morfín R. La evolución de la resistencia bacteriana en México de 1973 a 2013. *Biomédica*. 2014; (34): 90-181. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.2142>
- Calderón G, Aguilar L. Resistencia antimicrobiana: Microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Rev Med de Costa Rica y Centroamerica LXXIII*. 2016; (621): 757-763. Disponible en: [rmc164c.pdf](http://www.rmc164c.pdf)
- Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. OMS; 2017 [Citado en diciembre del 2017]. Disponible en: www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. OMS; 2016. [Citado en Diciembre 2017.] Recuperado de: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf
- Consejo de Salubridad General (CSG). Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la estrategia nacional de acción contra la resistencia a los antimicrobianos. *Diario Oficial de la Federación*. México, 2018. [Citado en junio 2018] Disponible en: www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018
- Sánchez CA. Uso, abuso y mal uso de los antibióticos. *Revista de Enfermería CyL*. 2019; 11 (1): 181-188.
- Sánchez N, Sánchez M, Palacín A. Resistencia Antimicrobiana, la Amenaza Oculta. *Psychologia Latina*. 2018; Especial: 418-420. Disponible en: 29-2019-02-15-Sánchez Bellón.pdf
- Benavides L, Aldama AL, Vázquez H. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud Pública de México*. 2005; 47 (3): 219-226. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000300005&lng=es
- Garza-González E, Franco-Cendejas R, Morfín-Otero R, Echaniz-Aviles G, Rojas-Larios F, Bocanegra-Ibarias P et al. The evolution of antimicrobial resistance in Mexico during the last decade: results from the INVIFAR group. *Microbial Drug Resistance*. 2020; 26 (11): 1-11. doi: 10.1089 / mdr.2019.0354.
- López M, Cortés J. Colonización e infección de la vía urinaria en el paciente críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2012; 2 (36): 51-143. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912012000200008&lng=es

12. Ortíz MÁ, Velazquez ME, Echániz G, Mora JP, Carnalla MN, Mendiola EL. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a hospital in Southern Mexico. *Salud Pública de México*. 2020; 62 (2): 186-191. Available in: <https://doi.org/10.21149/10786>
13. Miranda MG, Flores K, López Y, Solórzano F, Soto JL, De León SP et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Pública México*. 2020; 62 (42): 42-49. Available in: <https://doi.org/10.21149/10543>
14. Velázquez C, Cornejo P, Volkow P. Cepas E-ESKAPE multidrogorresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. *Salud Pública México*. 2018; 60 (2): 151-157. Disponible en: <sal182d.pdf>
15. Garza E, Morfín R, Mendoza S, Bocanegra P, Flores S, Rodríguez 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). Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209865>

www.medigraphic.org.mx

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Biomarcadores de estrés oxidante en la enfermedad renal crónica

Oxidative stress biomarkers in chronic kidney disease

Gallardo Juan Manuel,* Flores-Maldonado Catalina E,† González-Márquez Humberto,§ Guerra-Araiza Christian Humberto,|| Paniagua Ramón||

Palabras clave:

Estrés oxidante, antioxidantes, daño renal, biomarcadores.

Keywords:

Oxidative stress, antioxidants, kidney damage, biomarkers.

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México, México. ORCID: 0000-0001-8833-4651.

† Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

**RESUMEN**

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema grave de salud global. Su diagnóstico suele ser tardío, ya que sólo es factible en un estado avanzado de la ERC y a que no se presentan manifestaciones clínicas en las etapas tempranas y las variables que se suelen medir se reducen notablemente en las etapas avanzadas. Esto es, los cambios bioquímicos y moleculares en el tejido renal enfermo se producen antes de que las sustancias nitrogenadas plasmáticas, como la creatinina y la urea, comiencen a acumularse. Los biomarcadores son sustancias que se utilizan como indicadores de un estado biológico; se deben poder medir objetivamente y ser evaluados como indicadores de los procesos biológicos normales, estados patogénicos o de respuestas al tratamiento médico. Los radicales libres (RL) y los prooxidantes producidos durante la lesión renal aguda o crónica pueden agravar aún más el curso de la enfermedad y desempeñar un papel en la patogénesis de complicaciones posteriores. Los RL de oxígeno que las mitocondrias producen, aumentan la susceptibilidad de los riñones al daño inducido cuando se llega al estrés oxidante. En esta revisión, abordamos los posibles usos de los marcadores del estrés oxidante como biomarcadores en pacientes con ERC.

ABSTRACT

Kidney disease represents a serious global health problem. Its late diagnosis is one of the main concerns since it is only feasible in an advanced disease stage. The lack of clinical manifestations in the early stages of the disease and the fact that the variables usually determined in kidney function are only notably reduced in the advanced stages is the leading cause of late detection. Biochemical and molecular changes in diseased kidney tissue occur before plasma nitrogenous substances, such as creatinine and urea, begin to accumulate. Biomarkers are substances that are used as an indicator of a biological state; They must be able to be objectively measured and evaluated as an indicator of a normal biological process, pathogenic state, or response to medical treatment. Free radicals (FR) and pro-oxidants produced during acute or chronic kidney injury can further aggravate the disease's course and play a role in the pathogenesis of subsequent complications. The free oxygen radicals that mitochondria produce increase the kidneys' susceptibility to induced damage when oxidative stress occurs.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal o insuficiencia es la pérdida progresiva e irreversible de la capacidad del riñón para eliminar desechos, concentrar la orina y conservar los electrolitos en la sangre. El grado de afección se determina cuando el filtrado glomerular (FG) es $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Este síndrome es un problema de salud mundial con un costo elevado, como son las visitas al médico y hospitalarias, el tratamiento

dialítico, los medicamentos, etcétera.¹⁻³ Se estima que el costo médico anual para un paciente con enfermedad renal crónica es de aproximadamente 20 mil USD.⁴ La enfermedad renal se divide en dos categorías principales, insuficiencia renal aguda (IRA) y enfermedad renal crónica (ERC). La IRA tiene una progresión rápida y se caracteriza por una pérdida de la función renal, lo que conduce a la acumulación de productos finales tóxicos del metabolismo del nitrógeno y la creatinina en la sangre del paciente. La preva-

Citar como: Gallardo JM, Flores-Maldonado CE, González-Márquez H, Guerra-Araiza CH, Paniagua R. Biomarcadores de estrés oxidante en la enfermedad renal crónica. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (4): 188-194. <https://dx.doi.org/10.35366/105523>

ORCID: 0000-0002-5816-0694.

§ Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. México.

ORCID: 0000-0003-3792-9094.

¶ Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ORCID: 0000-0002-7164-4116.

|| Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ORCID: 0000-0003-3577-9707.

Correspondencia:

Juan Manuel Gallardo

E-mail: jmgallardom@gmail.com

Recibido: 21/02/2022

Aceptado: 24/02/2022

lencia estimada de IRA es de aproximadamente 20-200 en un millón de personas, se ha calculado que alrededor de dos millones de personas en todo el mundo mueren por causa directa de la IRA cada año.⁵ La ERC se desarrolla durante un periodo más largo y se caracteriza por una reducción gradual de la función renal. La ERC en todas las etapas está presente entre 7 y 12% de los pacientes en el mundo.⁶ La prevalencia global tanto de la IRA como de la ERC está en aumento constante. Esto se debe, en parte, al envejecimiento de la población, pero también puede estar asociado con el aumento de la hipertensión y la diabetes.⁶ Además, la ERC es un factor de riesgo independiente y grave para la enfermedad cardiovascular, mientras que los pacientes con IRA tienen un riesgo mayor de desarrollar ERC *de novo* o exacerbación de una ERC subyacente, lo que lleva a una enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y a la necesidad de terapia de reemplazo renal.^{5,6}

La búsqueda de métodos de detección que permitan un diagnóstico más temprano y un monitoreo más efectivo de la ERC aún está en curso. Es importante centrar la investigación en una comprensión completa de los factores de riesgo de la progresión de la ERC y en el diseño de terapias más eficaces y menos costosas en sus etapas tardías.⁷ Para esto, es necesario estudiar algunos aspectos de la fisiología y bioquímica renal menos conocidos, como el estado redox renal.

La reabsorción de solutos en el riñón requiere mucha energía, por esto, las células del túbulo renal son ricas en mitocondrias. Como subproducto de la producción de energía, se producen cantidades importantes de oxidantes. Esto hace que las células renales estén especialmente

expuestas al estrés y al daño oxidante.⁸⁻¹⁰ Los radicales libres (RL) y los prooxidantes producidos durante el desarrollo de la IRA y la ERC pueden agravar la lesión y desempeñar un papel en la aparición de complicaciones graves en órganos distantes que, a menudo, se observan en IRA y ERC, como las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones neurológicas.^{11,12}

Los biomarcadores de estrés oxidante se pueden medir en el suero y en los tejidos, el conocer sus valores puede ayudar a evaluar y controlar el estado y la progresión de la enfermedad.¹³ El suero representa un ambiente relativamente estable y accesible para medir biomarcadores sistémicos; sin embargo, también se pueden emplear otros biofluidos alternativos como una fuente potencial de biomarcadores, como la saliva o la orina.¹⁴ En la *Tabla 1* se muestran las características que debe poseer el biomarcador ideal.

LOS BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDANTE

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de nitrógeno (ERN) están involucradas en una serie de vías de señalización que regulan el crecimiento y la diferenciación celular, las respuestas mitogénicas, producción y descomposición de la matriz extracelular, apoptosis, detección de oxígeno y la inflamación.¹⁵ Además de su función reguladora, ERO y ERN también son parte de la respuesta de defensa del sistema inmune contra microorganismos patógenos. Por otro lado, los antioxidantes inhiben la acumulación de RL y prooxidantes. Un mecanismo llamado «adaptación antioxidante»

Tabla 1: Características de biomarcador ideal.

Especificidad	Capacidad que tiene la prueba para identificar a aquellos pacientes que tienen cierta patología o condición buscada
Sensibilidad	Capacidad de la prueba para detectar la alteración bioquímica en los sujetos enfermos
Predictivo	Relevante para estudiar la progresión de la enfermedad o la efectividad de tratamiento
Facilidad de empleo	Rápido, simple y económico o con muy buena relación costo beneficio
Estable	Que su concentración plasmática no sea muy variable
Aplicabilidad	No invasivo o muy poco, de fácil obtención de muestra (sangre, orina, saliva, etc.)
Reproducibilidad	Capacidad de que su medición pueda ser reproducida o replicada por otros, en particular por la comunidad médica-científica
Relevancia	Con validez para estudios experimentales como clínicos en humano, animales y modelos <i>in vitro</i>

es responsable de la formación de señales y el transporte del antioxidante apropiado al sitio de producción excesiva de radicales libres y prooxidantes.¹⁶ Las enzimas antioxidantes, por ejemplo, la glutatión peroxidasa y glutatión S-transferasa descomponen los hidroperóxidos lipídicos en alcoholes, y la glutatión peroxidasa y la catalasa también reducen el peróxido de hidrógeno a sustancias no tóxicas.¹⁷ Los antioxidantes captadores de radicales endógenos hidrófilos o lipófilos actúan mediante la supresión del inicio de la cadena redox. Los antioxidantes no enzimáticos como la vitamina C, el ácido úrico, bilirrubina, albúmina y los tioles son hidrófilos, mientras que la vitamina E y el ubiquinol son antioxidantes lipófilos; todos se oxidan reduciendo a los radicales libres. Las enzimas proteolíticas y las peptidasas en el citosol y las mitocondrias pueden reconocer y degradar a las proteínas dañadas por la oxidación y prevenir su acumulación, mientras que las glucosilasas y las nucleasas reparan el ADN dañado por la oxidación. El estrés oxidante es un estado que ocurre cuando los RL y los oxidantes aumentan hasta el punto de dominar los mecanismos de eliminación de radicales de una célula.¹⁸ Sin embargo, esto también significa que el exceso y/o una cantidad o actividad insuficiente de antioxidantes, pueden causar estrés oxidante también.¹⁹⁻²¹ El resultado es el daño a las macromoléculas, como los lípidos, proteínas, carbohidratos simples o complejos y ácidos nucleicos (Tabla 2).

El análisis directo de los RL en un sistema *in vivo* es difícil por muchos obstáculos, incluyendo su vida muy corta y problemas técnicos con su medición. La medición de antioxidantes es problemática, ya que existe una gran cantidad de antioxidantes diferentes, esto hace que su determinación sea lenta y costosa, además, se necesita una variedad de equipos técnicos, que no todos los laboratorios poseen.²² Es relativamente más fácil determinar la capacidad antioxidante total (TAC, por sus siglas en inglés) y la capacidad reductora férrica del plasma (FRAP, por sus siglas en inglés), que miden el poder antioxidante en su conjunto con la medición de subproductos y/o productos finales de las reacciones de oxidación que son una forma indirecta de medir el estrés oxidante. La peroxidación lipídica genera una gama de productos que pueden usarse como biomarcadores.^{23,24} Los aldehídos reactivos, como el malondialdehído (MDA), pueden reaccionar fácilmente con las proteínas para formar productos finales de lipoxidación avanzada.²⁵ Los derivados carbonilo de los residuos de aminoácidos lisina, prolina, treonina y arginina pueden usarse como marcadores de oxidación de proteínas (Figura 1). Los productos avanzados de oxidación de proteínas (AOPP, por sus siglas en inglés) son marcadores establecidos de oxidación de proteínas.²⁶ Del mismo modo, los productos finales de glicación avanzada

Tabla 2: Daños bioquímicos causados por el estrés oxidante.

Daño bioquímico	Daño bioquímico específico
Peroxidación de lípidos	Formación de malondialdehído Producción de dienos conjugados Oxidación de moléculas relacionadas con el colesterol 4-hidroxi-2-nonenal
Daño sobre proteínas	Hidroperóxidos proteicos Sulfatación de proteínas Oxidación a grupos aldehídos Incremento de grupos carbonilo Fragmentación de las cadenas polipeptídicas
Daño a ácidos nucleicos	Modificación química de las bases y las azúcares Pérdidas de bases Formación de enlaces cruzados Ruptura de las cadenas
Alteraciones redox	Reducción del NAD ⁺ a NADH* Aumento en el consumo de oxígeno en la cadena respiratoria Alteración del balance del pH

* Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺ en su forma oxidada y NADH en su forma reducida).

(AGE) se forman por reacción de los grupos carbonilo de los carbohidratos con las proteínas.²⁷

Las ERO y ERN pueden dañar los ácidos nucleicos, esto lo hacen formando aductos en las bases de pirimidina y de purina. Se cree que la 8-oxo-2-desoxiguanosina es el producto más representativo de las modificaciones oxidantes del ADN y puede correlacionarse con el nivel de daño oxidante del ADN en todo el organismo.²⁸ Debido a la naturaleza monocatenaria del ARN, su reparación no es posible. El producto oxidado de ARN estudiado más ampliamente es la 7,8-dihidro-8-oxoguanosina.²⁹ Cabe señalar que, debido a la naturaleza ubicua e inespecífica del estrés oxidante, siempre es ventajoso medir un panel completo de biomarcadores en lugar de una sola variable, ya que esto reduce la posibilidad de obtener un resultado falso positivo o negativo.^{23,30}

EL ESTRÉS OXIDANTE EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC se caracteriza por la alteración de la estructura y reducción en la función del riñón durante un periodo, hasta una tasa de filtración glomerular por debajo de 60 mL/min/1.73 m² durante más de tres meses, o una

proporción de albúmina-creatinina sobre 30 mg de albúmina por 1 g de creatinina en orina. Las causas comunes de ERC incluyen diabetes mellitus, hipertensión, glomerulonefritis o enfermedad renal poliquística. En el curso de la ERC, los pacientes progresan a través de varias etapas.^{31,32} La ERC generalmente tiene una progresión lenta, que depende de la enfermedad primaria y de otros factores influyentes, como la dieta, tabaquismo o la enfermedad metabólica coexistente. La progresión de la ERC a sus etapas avanzadas está asociada con un aumento significativo en la generación de radicales libres y otros prooxidantes. Varios estudios han mostrado que los marcadores plasmáticos de estrés oxidante están elevados en pacientes con ERC, lo que indica un aumento del estrés oxidante sistémico.³³⁻³⁵

Varios procesos celulares pueden servir como fuente de estrés oxidante en pacientes con ERC. La tríada que perpetúa el círculo vicioso bidireccional entre la ERC y las complicaciones sistémicas es la combinación de estrés oxidante, inflamación crónica y disfunción endotelial.³⁶ El desarrollo del estrés oxidante en la ERC se entrelaza con su progresión, tanto como su causa, como su consecuencia.³⁷ Se ha propuesto que el estrés oxidante en la ERC se debe principalmente al deterioro de la función mitocondrial y al incremento de las ERO mitocondriales. El deterioro de la función mitocondrial también podría ser la causa del desgaste metabólico que muestran muchos pacientes con ERC.³⁸

En pacientes con ERC, tanto en hemodiálisis como con tratamiento conservador se encontró que el sistema respiratorio mitocondrial estaba desregulado y esta desregulación se asoció con un mayor estrés oxidante.³⁹ La sobreproducción mitocondrial de ERO también está asociada con la disfunción mitocondrial en la enfermedad renal diabética, lo que finalmente conduce a daño celular y a la progresión de la enfermedad.³⁸ Estudios en donde se emplearon ratones diabéticos demostraron un aumento de ERO mitocondrial en los riñones.⁴⁰⁻⁴² Utilizando la proteína verde fluorescente GFP como biosensor sensible al redox se demostró que los RL se generan específicamente en la matriz mitocondrial de los mismos ratones diabéticos.⁴³

El proceso inflamatorio es un factor significativo en el desarrollo de la ERC relacionado con el estrés oxidante, aunque la naturaleza precisa de esta relación aún no es clara. Se puede observar una correlación entre la enfermedad renal y los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α y el fibrinógeno. Estas moléculas pueden inducir estrés oxidante a través de varias vías de señalización.⁴⁴⁻⁴⁶ Por ejemplo, los neutrófilos polimorfo-

nucleares generan mieloperoxidasa (MPO) y activan la excreción de ERO. Se ha demostrado que la MPO sérica está asociada con marcadores de inflamación en pacientes con ERC.⁴⁷ El aumento del estrés oxidante puede empeorar inversamente con la inflamación, creando un círculo vicioso, perpetuado por la activación del factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B), que orquesta el reclutamiento y la activación de las células inmunes. De esta manera, las citocinas inflamatorias asociadas con el estrés oxidante promueven el daño de los tejidos renales al inducir apoptosis, necrosis y fibrosis y pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis y progresión de la ERC.⁴⁸

Por otra parte, las toxinas urémicas promueven la inflamación, así como el estrés oxidante, al preparar células polimorfonucleares activan a las citocinas IL-1 β e IL-8, así como también la respuesta inmune innata. Por otro lado, la producción de ácido úrico (AU) durante la degradación de la purina a través de la actividad de la xantina oxidoreductasa y la posterior formación de superóxido promueve el estrés oxidante. Sin embargo, la creciente evidencia sugiere que el AU en sí mismo funciona como un poderoso antioxidante *in vivo*.⁴⁹⁻⁵²

La eliminación de residuos metabólicos no-regulados en las etapas tardías de la ERC también contribuye de

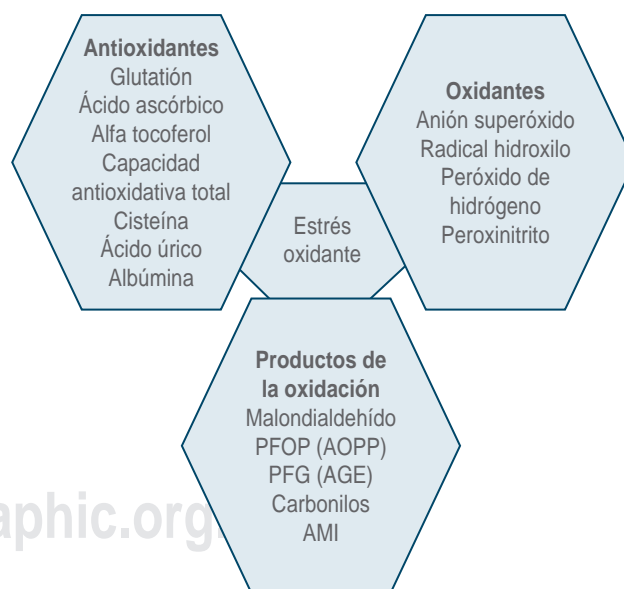


Figura 1: Biomarcadores antioxidantes, oxidantes y productos de la oxidaci6n que participan en el estr6s oxidante. PFOP (AOPP) = productos finales de la oxidaci6n de prote6nas; PFG (AGE) = productos finales de la glucosilaci6n; AMI = alb6mina modificada por la isquemia.

Tabla 3: Causas y posibles consecuencias del estrés oxidante en la insuficiencia renal aguda y la enfermedad renal crónica.

Incremento del estrés oxidante a consecuencia de factores fisiopatológicos	Desarrollo de enfermedades debido a estrés oxidante
Dieta	Alteraciones neurológicas
Edad	Alteraciones mitocondriales
Inflamación	Aterosclerosis
Isquemia/reperfusión	Disfunción endotelial
Nefrotoxinas	Enfermedad cardiovascular
Tabaquismo	Fibrosis renal
Toxinas urémicas	Inflamación severa

El incremento del estrés oxidante aparece como una consecuencia de varios factores fisiológicos como patofisiológicos (columna izquierda). En cambio, el estrés oxidante contribuye al desarrollo de varias enfermedades (columna derecha), las cuales a su vez pueden ser promotoras de estrés oxidante y agravar la causa inicial, creando un «círculo vicioso» entre el estrés oxidante y el daño tisular.

manera importante a la generación de estrés oxidante. En la ERCT, la terapia de reemplazo renal con hemodiálisis puede agravar el estrés oxidante en cada sesión dialítica debido a la producción de ERO cuando los fagocitos friccionan en la superficie de las membranas de diálisis. Además, parece ser que durante la hemodiálisis se pierden algunas moléculas antioxidantes, quedando en el dializado.⁵³⁻⁵⁵ Por otro lado, el estrés oxidante puede contribuir a la disfunción endotelial y consecuentemente agravar la aterosclerosis, lo que conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y neoplasias malignas en los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT).⁵⁶⁻⁵⁸ El aumento de la producción de ERO también induce cambios estructurales en la β 2-microglobulina, que están asociados con la incidencia de amiloidosis.⁵⁹ Otras características asociadas con el estrés oxidante en la ERC incluyen anemia, hipertensión, fibrosis renal, trastornos neurológicos y envejecimiento acelerado,^{60,61} como se resume en la *Tabla 3*.

OTROS ASPECTOS QUÉ DESTACAR

El balance oxidante-antioxidante ha sido estudiado ampliamente en los trastornos del sistema renal. Existe un gran número de investigaciones que postulan la importancia de conocer el estado oxidante en el paciente nefrópata, por lo que la terapéutica antioxidante se convierte en un pilar central del tratamiento preventivo y curativo de las enfermedades del riñón.

Se ha propuesto que el estrés oxidante está involucrado en varios estados patológicos como enfermedades cardiovasculares, infecciosas, cáncer, diabetes y trastornos neurodegenerativos. Estas enfermedades tienen mayor incidencia en la uremia, en particular en los pacientes sometidos a diálisis. Esto podría constituir una evidencia que apunta hacia la probable existencia de un aumento de la exposición a estrés oxidante en el curso de un deterioro renal crónico.

El desplazamiento del equilibrio redox hacia la producción de ERO y otras toxinas urémicas de naturaleza oxidante, en relación con la capacidad de defensa antioxidante, está favorecido en el paciente con un fallo en la función renal por varios factores. Uno es que el paciente sometido a diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD) por lo general está desnutrido, por lo que cuenta con reservas deficientes en vitaminas y minerales que tienen una importancia capital en los mecanismos de defensa antioxidante.

Se ha demostrado una marcada disminución de vitamina E, ácido ascórbico y glutatión reducido en estos pacientes. Además, el tratamiento dialítico no logra corregir totalmente la toxicidad urémica, por el contrario, el propio procedimiento tiene algunos efectos negativos. La acumulación en sangre y otros tejidos de sustancias prooxidantes producen glucosilación y autoxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas. Éstos a su vez pueden provocar la activación de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos capaces de generar mayor cantidad de ERO.

CONCLUSIONES

El estrés oxidante daña el tejido renal y promueve la inflamación, lo que conduce a mayor lesión tisular con acumulación de moléculas alteradas, éstas pueden seguirse como biomarcadores. El incremento de estado oxidante contribuye a que el paciente con ERC avance hacia un empeoramiento progresivo. Varios autores postulan que las concentraciones de las ERO correlacionan con el progreso de la ERC y las concentraciones son máximas en sus etapas finales, lo que sugiere que pueden utilizarse como biomarcadores, pues se relacionan directamente con la progresión de la enfermedad. Sugerimos que sean estudiados para que puedan ser habilitados como biomarcadores en la práctica clínica habitual.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT/G17/1664).

REFERENCIAS

1. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, So H, Weaver R et al. The cost of care for people with chronic kidney disease. *Can J Kidney Health Dis.* 2019; 6: 2054358119835521.
2. Honeycutt AA, Segel JE, Zhuo X, Hoerger TJ, Imai K, Williams D. Medical costs of CKD in the medicare population. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24 (9): 1478-1483.
3. Collister D, Pannu N, Ye F, James M, Hemmelgarn B, Chui B et al. Health care costs associated with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (11): 1733-1743.
4. Takemoto Y, Naganuma T. Economic issues of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Contrib Nephrol.* 2019; 198: 87-93.
5. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13 (4): 241-257.
6. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager K, Tonelli M et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3 (1): 17088.
7. Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, Kanavos PG, Narva AS. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11 (8): 491-502.
8. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997; 82 (2): 291-295.
9. Eirin A, Lerman A, Lerman LO. The emerging role of mitochondrial targeting in kidney disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 240: 229-250.
10. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (7): 1272-1280.
11. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014; 371 (1): 58-66.
12. Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol.* 2014; 119: 383-393.
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44-84.
14. Colak E. New markers of oxidative damage to macromolecules. *J Med Biochem.* 2008; 27 (1): 1-16.
15. Harman D. The aging process. *PNAS.* 1981; 78 (11): 7124-7128.
16. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010; 4 (8): 118-126.
17. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med.* 2001; 30 (11): 1191-1212.
18. Sies H. 1-oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H (ed.). *Oxidative stress.* London: Academic Press; 1985. pp. 1-8.
19. Grootveld M, Halliwell B. Measurement of allantoin and uric acid in human body fluids. A potential index of free-radical reactions *in vivo*? *Biochem J.* 1987; 243 (3): 803-808.
20. Otero P, Viana M, Herrera E, Bonet B. Antioxidant and prooxidant effects of ascorbic acid, dehydroascorbic acid and flavonoids on LDL submitted to different degrees of oxidation. *Free Radic Res.* 1997; 27 (6): 619-626.
21. Pearson P, Lewis SA, Britton J, Young IS, Fogarty A. The pro-oxidant activity of high-dose vitamin E supplements *in vivo*. *BioDrugs.* 2006; 20 (5): 271-273.
22. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions *in vivo*. *Br Med Bull.* 1993; 49 (3): 494-505.
23. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11 (5): 309-342.
24. Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk I. Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Prog Lipid Res.* 2004; 43 (3): 200-227.
25. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 360438.
26. Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem J.* 2016; 473 (Pt 7): 805-825.
27. Münch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35 (9): 669-677.
28. Henderson PT, Evans MD, Cooke MS. Salvage of oxidized guanine derivatives in the (2'-deoxy) ribonucleotide pool as source of mutations in DNA. *Mutat Res.* 2010; 703 (1): 11-17.
29. Broedbaek K, Siersma V, Henriksen T, Weimann A, Petersen M, Andersen JT et al. Urinary markers of nucleic acid oxidation and cancer in type 2 diabetes. *Redox Biol.* 2015; 4: 34-39.
30. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part II. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11 (6): 383-399.
31. Ferenbach DA, Bonventre JV. Acute kidney injury and chronic kidney disease: from the laboratory to the clinic. *Nephrol Ther.* 2016; 12 (Suppl 1): S41-S48.
32. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80 (12): 1258-1270.
33. Avels PR, Criminácio CR, Gonçalves S, Bignelli AT, Claro LM, Siqueira SS et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. *Nephron Clin Prac.* 2010; 116 (4): c294-c299.
34. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *AJKD.* 2006; 48 (5): 752-760.
35. Kuchta A, Pacanis A, Kortas-Stempak B, Cwiklinska A, Zietkiewicz M, Renke M et al. Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34 (1): 12-19.
36. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (15): 3711.
37. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers AD. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *J Hum Hypertens.* 2010; 24 (1): 1-8.
38. Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017; 92 (5): 1051-1057.
39. Granata S, Zaza G, Simone S, Villani G, Latorre D, Pontrelli P et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics.* 2009; 10 (1): 388.
40. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54 (6): 1615-1625.
41. Wang W, Wang Y, Long J, Wang J, Haudek SB, Overbeek P et al. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells. *Cell Metabolism.* 2012; 15 (2): 186-200.
42. Dieter BP, Alicic RS, Meek RL, Anderberg RJ, Cooney SK, Tuttle KR. Novel therapies for diabetic kidney disease: storied past and forward paths. *Diabetes Spectr.* 2015; 28 (3): 167-174.

43. Galvan DL, Badal SS, Long J, Chang BH, Schumacker PT, Overbeek PA et al. Real-time *in vivo* mitochondrial redox assessment confirms enhanced mitochondrial reactive oxygen species in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2017; 92 (5): 1282-1287.
44. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GYH, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *AJKD.* 2004; 43 (2): 244-253.
45. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Lahera V, Cachafeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A et al. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (12 Suppl 3): S231-S235.
46. Stenvinkel P. New insights on inflammation in chronic kidney disease-genetic and non-genetic factors. *Nephrol Ther.* 2006; 2 (3): 111-119.
47. Kisic B, Miric D, Dragojevic I, Rasic J, Popovic L. Role of myeloperoxidase in patients with chronic kidney disease. *Oxid.* 2016; 2016: 1069743.
48. Greiber S, Muller B, Daemisch P, Pavenstadt H. Reactive oxygen species alter gene expression in podocytes: induction of granulocyte macrophage - colony - stimulating factor. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (1): 86-95.
49. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006; 440 (7081): 237-241.
50. Sakamaki I, Inai K, Tsutani Y, Ueda T, Tsutani H. Binding of monosodium urate crystals with idiotype protein efficiently promote dendritic cells to induce cytotoxic T cells. *Cancer Sci.* 2008; 99 (11): 2268-2273.
51. Amaya Y, Yamazaki K, Sato M, Noda K, Nishino T, Nishino T. Proteolytic conversion of xanthine dehydrogenase from the NAD-dependent type to the O₂-dependent type. Amino acid sequence of rat liver xanthine dehydrogenase and identification of the cleavages of the enzyme protein during irreversible conversion by trypsin. *J Biol Chem.* 1990; 265 (24): 14170-14175.
52. Nishino T, Okamoto K, Kawaguchi Y, Hori H, Matsumura T, Eger BT et al. Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. *J Biol Chem.* 2005; 280 (26): 24888-24894.
53. Peuchant E, Carbonneau MA, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A, Vallot C et al. Lipoperoxidation in plasma and red blood cells of patients undergoing haemodialysis: vitamins A, E, and iron status. *Free Radic Biol Med.* 1994; 16 (3): 339-346.
54. Himmelfarb J, McMenamin ME, Loseto G, Heinecke JW. Myeloperoxidase - catalyzed 3 - chlorotyrosine formation in dialysis patients. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31 (10): 1163-1169.
55. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem.* 1995; 41 (8): 1135-1138.
56. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006; 5: 4.
57. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2005; 18 (6): 721-726.
58. Shang W, Huang L, Li L, Li X, Zeng R, Ge S et al. Cancer risk in patients receiving renal replacement therapy: a meta-analysis of cohort studies. *Mol Clin Oncol.* 2016; 5 (3): 315-325.
59. Capeillere-Blandin C, Delaveau T, Descamps-Latscha B. Structural modifications of human beta 2 microglobulin treated with oxygen-derived radicals. *Biochem J.* 1991; 277 (1): 175-182.
60. Mathis KW, Venegas-Pont M, Masterson CW, Stewart NJ, Wasson KL, Ryan MJ. Oxidative stress promotes hypertension and albuminuria during the autoimmune disease systemic lupus erythematosus. *Hypertension.* 2012; 59 (3): 673-679.
61. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol.* 2004; 24 (5): 469-473.

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



doi: 10.35366/105524



ARTÍCULO ESPECIAL

Anemia grave e incompatibilidad sanguínea. Protocolo de actuación en situaciones de urgencia

Serious anemia and sanguinea incompatibility. Medical management in emergency situations

Escamilla-González Javier,* Ríos-Ayala Martín Armando,‡
Garza-De la Maza Arturo,‡ Monares-Zepeda Enrique§

Palabras clave:

Anemia grave,
incompatibilidad,
hemoderivados.

Keywords:

Severe anemia,
incompatibility, blood
products.

* Médico residente de Medicina de Urgencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

‡ Médico residente de Medicina Crítica, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México.

§ Especialista en Medicina Crítica y Jefe de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México.

Correspondencia:

Enrique Monares-Zepeda

E-mail: enrique_monares@hotmail.com

Recibido: 30/03/2022

Aceptado: 10/05/2022



RESUMEN

El soporte transfusional urgente representa una práctica cada vez más común en áreas críticas, por lo tanto, el abordaje de estudio de la compatibilidad sanguínea y las opciones terapéuticas en caso de incompatibilidad deben ser bien identificadas por los médicos no hematólogos para poder elegir en situaciones graves la mejor estrategia que represente el menor riesgo. Hacemos una revisión del protocolo de atención paso a paso en casos de incompatibilidad y nos enfocamos en las opciones terapéuticas que han demostrado ser seguras en la atención de pacientes críticos, sobre todo en situaciones clínicas de urgencia, pues no está descrito hasta el momento ningún protocolo de actuación que regule el soporte transfusional en estos escenarios clínicos.

ABSTRACT

Urgent transfusional support represents a common practice in critical care, therefore, the approach to study blood compatibility and therapeutic options in case of incompatibility must be well identified by non-hematologist doctors to be able to choose in serious situations The best strategy that represents the lowest risk. We review the protocol of care step by step in cases of incompatibility and we focus on the therapeutic options that have proven to be safe in the care of critical patients, especially in emergency clinical situations, since no protocol of so far is described action that regulates the transfusional support in these clinical scenarios.

«Hombre de 38 años de edad previamente sano, sometido dos meses previos a apendicetomía de urgencia por apendicitis complicada, requiriendo en el periodo postquirúrgico inmediato la administración de dos concentrados eritrocitarios compatibles y tipificados para hemotipo O rh positivo. Es traído al departamento de urgencias tras presentar múltiples lesiones contusas y trauma abdominal cerrado durante un accidente automovilístico. En la evaluación inicial refiere dolor intenso en hipocondrio derecho y lumbar del mismo lado, la tensión arterial determinada al ingreso fue de 80/50 mmHg, frecuencia cardiaca de 136

latidos por minuto, 25 respiraciones por minuto y la temperatura de 36 grados centígrados. El índice de choque fue de 1.7. En el ultrasonido abdominal enfocado (ecografía FAST) se identifica líquido libre abdominal y los estudios de laboratorio muestran anemia grave. En sospecha de hemoperitoneo se decide realizar laparotomía exploratoria de urgencia. Previo al procedimiento se inicia manejo con cristaloides y apoyo vasopresor y se solicita a Banco de Sangre cuatro concentrados eritrocitarios para hemotipo O rh positivo. Tras realizar múltiples pruebas se reporta incompatibilidad para todos los hemoderivados disponibles».

Citar como: Escamilla-González J, Ríos-Ayala MA, Garza-De la Maza A, Monares-Zepeda E. Anemia grave e incompatibilidad sanguínea. Protocolo de actuación en situaciones de urgencia. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (4): 195-201. <https://dx.doi.org/10.35366/105524>

INTRODUCCIÓN

La necesidad de transfundir sangre o sus derivados en distintos escenarios clínicos de urgencia representa siempre un alto riesgo de sensibilización y reacciones adversas. En la práctica clínica diaria es cada vez más común enfrentarnos a situaciones clínicas similares a la descrita, donde la toma de decisiones debe ser inmediata, por ello, no sólo es necesario para el médico hematólogo conocer el protocolo de atención en casos de incompatibilidad sanguínea, sobre todo cuando el soporte transfusional representa una urgencia vital para el paciente grave.

ENFOQUE INICIAL EN EL PACIENTE CON INCOMPATIBILIDAD

Un objetivo esencial en la medicina transfusional es que la sangre y sus derivados sean administrados con la mayor seguridad al receptor; para ello, es esencial realizar pruebas de compatibilidad en cada momento en el que se decide iniciar el soporte transfusional.¹ Estas pruebas son un conjunto de exámenes realizados al donante y al receptor con el objetivo de evaluar la compatibilidad entre los eritrocitos del donante y el plasma del receptor, y así elegir la opción más segura y con menor riesgo de reacción hemolítica inmunomediada.² Existe incompatibilidad sanguínea cuando un anticuerpo plasmático detectado en el receptor reacciona contra todos los antígenos de los glóbulos rojos disponibles en Banco de Sangre.³ A pesar de la tendencia actual para mantener una postura restrictiva en la terapia transfusional, hay una alta frecuencia de anticuerpos plasmáticos que condicionan incompatibilidad a grupo ABO y RhD o a cualquiera de los antígenos eritrocitarios poco frecuentes,⁴ por lo tanto, nos enfocamos en la identificación de factores de riesgo, detección de anticuerpos y la elección correcta del soporte transfusional, sobre todo dirigido a situaciones clínicas de urgencia que requieren la toma de decisiones inmediata, pues el retraso en la terapéutica compromete gravemente la vida del paciente.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA MÉDICOS NO HEMATÓLOGOS: PASOS PARA REGULAR EL SOPORTE TRANSFUSIONAL

Paso 1. Identificar factores de riesgo: antes de realizar alguna prueba de laboratorio (pruebas de compatibilidad) es una prioridad para el clínico identificar situaciones que condicionen un mayor riesgo de sensibilización, por lo cual el historial médico del paciente es muy importante y puede proporcionar pistas sobre la causa de la incompatibilidad.

Basados en diversos estudios se han identificado las siguientes situaciones clínicas como las de mayor riesgo para el desarrollo de incompatibilidad y, por lo tanto, se consideran factores de riesgo:⁵⁻¹¹

1. Antecedentes de múltiples transfusiones: un historial de transfusiones recientes o múltiples aumenta la posibilidad de una reacción de transfusión hemolítica tardía mediada por aloanticuerpos eritrocíticos.
2. Medicamentos: un historial de múltiples medicamentos como metildopa, procainamida y fludarabina, sugiere que el paciente puede tener anemia hemolítica autoinmune inducida por medicamentos.
3. Enfermedades linfoproliferativas, particularmente leucemia linfocítica crónica.
4. Enfermedades autoinmunes, particularmente lupus eritematoso sistémico.
5. Trastorno de inmunodeficiencia (particularmente infección por VIH) sugiere anemia hemolítica autoinmune secundaria.
6. Antecedentes gestacionales.
7. Historial de dificultades para encontrar sangre para los miembros de la familia sugiere la presencia de un aloanticuerpo contra un antígeno de alta frecuencia.

En caso de identificar uno o más factores de riesgo, debemos recurrir a otras estrategias de soporte inmediato mientras se obtiene sangre o hemoderivados de menor riesgo inmunológico y deben efectuarse las pruebas completas de incompatibilidad con determinación de aloanticuerpos y autoanticuerpos para poder tomar decisiones.^{12,13}

Paso 2. Tipificación del grupo ABO y RhD: el siguiente paso en la evaluación consiste en tipificar el grupo ABO y RhD del receptor. La determinación del grupo ABO es la prueba más importante, pues es la base fundamental para determinar la compatibilidad sanguínea.¹⁴ Los individuos tipo O carecen de los antígenos A y B y producen anticuerpos contra A y B, por lo tanto, sólo pueden recibir glóbulos rojos tipo O debido a la presencia de anti-A y anti-B en el plasma. Sin embargo, se consideran donantes de sangre universales porque sus glóbulos rojos carecen de los antígenos A y B. Los individuos tipo AB tienen antígenos A y B y no producen anticuerpos contra A o B, por lo que pueden recibir glóbulos rojos de cualquier tipo ABO (es decir, «receptor universal»). Los individuos tipo A carecen de antígenos B y producen anticuerpos contra B. Pueden recibir glóbulos rojos tipo O o A. Los individuos tipo B carecen de antígenos A y producen anticuerpos contra A. Pueden recibir eritrocitos tipo O o B.¹⁵ La tipificación

del grupo RhD es la siguiente prueba más importante realizada para la compatibilidad sanguínea. Un paciente con RhD positivo expresa el antígeno RhD y no producen anticuerpos contra RhD, por lo cual pueden recibir glóbulos rojos RhD positivos o RhD negativos. Los pacientes con RhD negativo no expresan antígenos RhD y son fácilmente productores de anticuerpos anti-RhD

por transfusión o en el caso de una mujer embarazada con un feto RhD positivo.¹⁶ Para evitar una reacción a la transfusión, la sangre donada debe ser compatible con la del paciente que recibe la transfusión. Más específicamente, los glóbulos rojos donados deben carecer de los mismos antígenos ABO y RhD que los eritrocitos del paciente. Por ejemplo, un paciente con grupo sanguíneo A

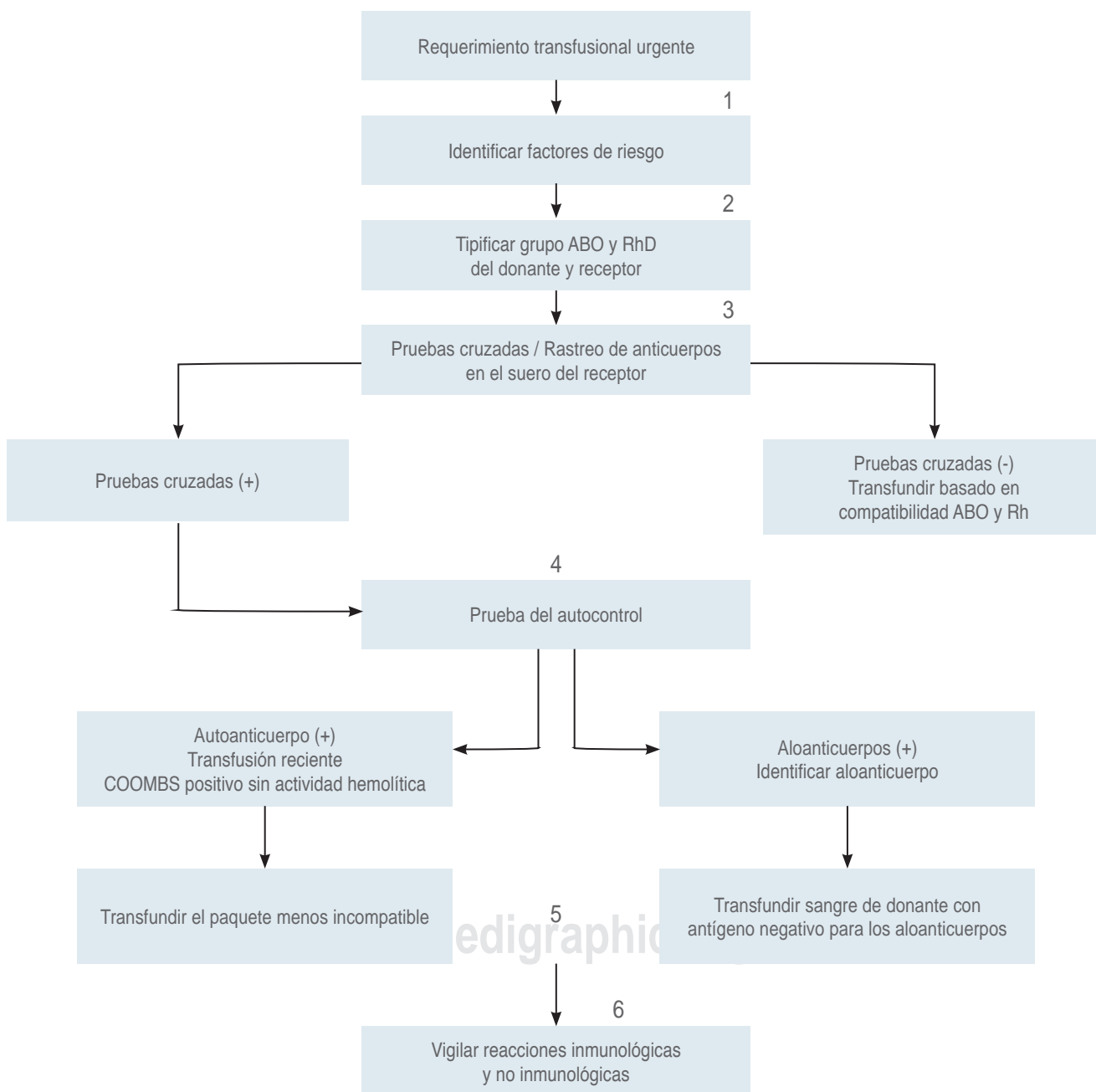


Figura 1: Algoritmo de actuación en casos de incompatibilidad.

puede recibir sangre de un donante con grupo sanguíneo A (que carece del antígeno B) o grupo sanguíneo O (que carece de todos los antígenos del grupo sanguíneo ABO). Sin embargo, no pueden recibir sangre de un donante con grupo sanguíneo B o AB. Si no se puede determinar el grupo ABO de un paciente y el soporte transfusional representa una urgencia vital se puede recurrir a sangre del grupo O negativo para la transfusión o incluso en casos de hemorragia masiva con incompatibilidad puede autorizarse por un médico certificado administrar paquetes incompatibles de cualquier grupo ABO poniendo siempre en la balanza el riesgo de morbimortalidad y conociendo las posibles complicaciones que deben ser vigiladas estrechamente.¹⁷

Paso 3. Pruebas cruzadas y rastreo de anticuerpos: una prueba de compatibilidad cruzada con el plasma del paciente y los glóbulos rojos del donante se realiza con la finalidad de determinar si el plasma del paciente es compatible con los glóbulos rojos del donante. Las unidades de glóbulos rojos transfundidas no necesitan ser antigénicamente idénticas a los glóbulos rojos del receptor, pero sí deben carecer de antígenos que provoquen hemólisis por los aloanticuerpos y/o complemento del receptor.¹⁸ La comparación cruzada se realiza en unidades de glóbulos rojos potencialmente compatibles que se han seleccionado en función del tipo de sangre del receptor y la detección de anticuerpos. Las pruebas de detección de anticuerpos implican la mezcla del plasma del paciente con dos o tres muestras reactivas de glóbulos rojos en los que están representados todos los antígenos de glóbulos rojos clínicamente importantes. Si se obtienen resultados negativos, el paciente puede transfundirse de manera segura con sangre compatible del grupo ABO y Rh, ya que el paciente no tiene anticuerpos contra glóbulos rojos clínicamente significativos. Por otro lado, si se encuentra una prueba positiva con una o más de las células de detección, se indica una prueba de identificación de anticuerpos irregulares para evaluar la clase de anticuerpo circulante. Esto implica probar el plasma del paciente contra un panel de 10 o más glóbulos rojos fenotipados. Esta prueba generalmente resulta en la identificación del anticuerpo en el plasma del paciente y entonces se puede seleccionar la sangre compatible que carece de los antígenos correspondientes.¹⁹ A veces, el plasma del paciente reacciona con todos los glóbulos rojos del panel (panaglutinación), lo que da como resultado incompatibilidades cruzadas con toda la sangre del donante disponible, lo que complica la identificación de anticuerpos y la selección de sangre compatible.²⁰ Existen tres situaciones clínicas principales que pueden dificultar el suministro de sangre compatible con pruebas cruzadas:

1. Aloanticuerpos debido a transfusiones previas o embarazo.
2. Autoanticuerpos que reaccionan con antígenos eritrocíticos y que son comunes en la anemia hemolítica autoinmune y algunas formas de anemia hemolítica inmune inducida por fármacos.
3. Dificultad para determinar el tipo de ABO del paciente (es decir, discrepancias de ABO).

Identificar los aloanticuerpos: los aloanticuerpos contra los antígenos eritrocíticos pueden ser producidos por pacientes que han estado expuestos a eritrocitos extraños por transfusión o embarazo. Se encuentra una dificultad particular en el suministro de sangre compatible cuando tales pacientes forman aloanticuerpos múltiples o un anticuerpo contra un antígeno eritrocitario de alta frecuencia. Cuando se detectan aloanticuerpos comunes y siempre que la prueba de detección de anticuerpos sea positiva, el Banco de Sangre realizará estudios para identificar la especificidad del anticuerpo o anticuerpos infractores. Los aloanticuerpos más comunes detectados son: anti-E, anti-Le (a), anti-K, anti-D y anti-Le (b).²¹ Sólo los anticuerpos que son capaces de causar una reacción de transfusión hemolítica se consideran clínicamente significativos. Afortunadamente, no todos los aloanticuerpos son clínicamente importantes. La siguiente es una lista de los aloanticuerpos comunes y su importancia clínica.²²

1. Los anticuerpos que *siempre* se consideran clínicamente significativos incluyen: ABO (A, B), Rh (D, C, c, E, e), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb), Kell (K, k), SsU (S, s, U) y luterano (Lub).
2. Los anticuerpos que rara vez o nunca se consideran clínicamente significativos incluyen: Lewis (Lea, Leb), MN, Lutheran (Lua), P1, Xga, Cartwright (Yta), Bg, York (Yka), Chido/Rodgers (Cha/Rga), Sda y HTLA (título alto y baja avidéz).

Identificar los autoanticuerpos: Hay tres tipos de autoanticuerpos que pueden ser responsables de causar pruebas cruzadas incompatibles: autoanticuerpos reactivos calientes (generalmente IgG), autoanticuerpos reactivos fríos (generalmente IgM) y autoanticuerpos inducidos por fármacos.²³ Es importante destacar que a ningún paciente con autoanticuerpos se le debe negar una transfusión que salve la vida, debido a las dificultades para encontrar sangre compatible para la transfusión, ya que es probable que dichos pacientes toleren sangre serológicamente incompatible sin complicaciones significativas.¹⁰

Paso 4. Elección del soporte transfusional: es muy importante saber cuál es la causa de la incompatibilidad sanguínea, pero en situaciones urgentes con pacientes inestables no es la prioridad. Si no es posible tener acceso a hemoderivados de forma inmediata y la necesidad de iniciar el soporte transfusional es vital para el paciente, se puede recurrir a las siguientes opciones terapéuticas:

1. Unidades eritrocitarias de grupo O negativos: están indicados sobre todo en aquellos pacientes en los que no es posible determinar el grupo o hay discrepancia ABO. Son siempre la primera opción a elegir cuando el soporte transfusional es vital para el paciente.
2. La «unidad menos incompatible»: en esta situación clínica se realiza la prueba de compatibilidad a varias unidades (en promedio 10 a 20) y se seleccionan los componentes sanguíneos más compatibles, es decir, entre todas las unidades de compatibilidad cruzada, se seleccionan las unidades con las reacciones positivas más débiles. Este enfoque es especialmente útil en la situación en la que el paciente necesita urgentemente una transfusión de sangre, no hay disponibilidad de unidades grupo O negativo y no hay tiempo disponible para esperar un examen de laboratorio completo.²⁴
3. Lavado eritrocitario: la respuesta biológica modificable como lo son las citocinas, quimioatrayentes y proteínas plasmáticas pueden ser potencialmente reducidas por este procedimiento, la principal indicación es la prevención de reacciones de hipersensibilidad severas o recurrentes transfusionales. Loh YS y su grupo compararon en 26 pacientes pediátricos el esquema de transfusión sanguínea mitad no lavada y mitad lavada; en este estudio se demostró que los pacientes con lavado eritrocitario disminuyeron de 10 a 20% el volumen eritrocitario, pero se redujo efectivamente la intensidad de la respuesta inmunológica.²⁵
4. Unidades fenotipadas: realizar el fenotipo o genotipo de los glóbulos rojos del paciente no es una opción en urgencias vitales, pero si para continuar el soporte transfusional seguro. Si se conoce el fenotipo extendido de los eritrocitos del paciente, la transfusión se puede lograr de manera segura al proporcionar eritrocitos con fenotipo compatible.^{17,26} En la mayoría de los casos, esta información no está disponible de manera inmediata para el Banco de Sangre. Si se busca el fenotipado, esto debe hacerse antes de la transfusión inicial. Dado que en algunas

situaciones clínicas los glóbulos rojos del paciente están recubiertos *in vivo* con autoanticuerpos, es necesario utilizar técnicas como el método de ácido EDTA-glicina o cloroquina son para disociar el autoanticuerpo de los glóbulos rojos del paciente antes de realizar el fenotipado. Si no se conoce el fenotipo extendido de eritrocitos del paciente, se pueden transfundir eritrocitos parcialmente fenotípicamente combinados para Rh y Kell para reducir el riesgo de aloinmunización y reacciones de transfusión hemolíticas y/o serológicas retardadas. Las pruebas de genotipado generalmente están disponibles en laboratorios y Bancos de Sangre de alta especialidad y se pueden realizar en pacientes que han recibido transfusiones recientes. El genotipo proporciona un perfil de antígeno eritrocitario extendido para seleccionar unidades de eritrocitos antigénicos negativos para transfusión.¹⁸

5. Unidades leucorreducidas: las unidades leucorreducidas están indicadas para evitar reacciones febriles no hemolíticas, así como problemas de sensibilización (aloinmunización HLA), refractariedad plaquetaria, enfermedad injerto-huésped, distrés respiratorio y en caso de infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo en pacientes politransfundidos, inmunocomprometidos y oncológicos.

Paso 5. Vigilar complicaciones: durante la administración de unidades eritrocitarias compatibles e incompatibles, deben siempre vigilarse reacciones inmunomediadas y no inmunomediadas, inmediatas y tardías. Se denominan reacciones adversas a la transfusión a los efectos indeseables que pueden presentarse en el paciente durante o después de la administración de algún hemoderivado. A pesar de todos los avances científicos que hay en cuanto al procesamiento de la sangre, transfundirla conlleva una serie de riesgos, los mismos que deben ser debidamente considerados antes de prescribir dicho procedimiento terapéutico. Los síntomas de una reacción transfusional en un paciente consciente pueden ser muy variados y a veces inespecíficos, entre ellos: escalofríos, fiebre, sudoración, vómitos, dolor lumbar, prurito, rubor, cianosis, taquicardia, taquipnea, diátesis hemorrágica e incluso choque. En un paciente bajo ventilación mecánica, inconsciente o sedado, los signos prácticamente se reducen a hipotensión y diátesis hemorrágica. Desde un punto de vista práctico, las reacciones adversas son clasificadas: 1) de acuerdo al momento en que se presentan: inmediatas (durante o en las horas siguientes) o tardías (al cabo de días o hasta meses); 2) de acuerdo a su gravedad:

leves o graves; 3) de acuerdo al origen de la misma: inmunológicas y no inmunológicas. Las reacciones adversas inmediatas inmunológicas incluyen reacción hemolítica, reacción febril no hemolítica, reacción anafiláctica, urticaria y daño pulmonar agudo asociado a la transfusión. Las reacciones adversas inmediatas no inmunológicas incluyen, insuficiencia cardiaca, sepsis, hemólisis no inmune y embolia. Las reacciones adversas tardías inmunológicas incluyen hemólisis retardada, enfermedad de rechazo injerto-huésped, púrpura trombocitopénica postransfusional, aloinmunización e inmunomodulación. La transmisión de enfermedades infecciosas se considera como reacciones tardías no inmunológicas (*Figura 1*).

Estrategias para disminuir el riesgo de reacciones adversas graves

1. Esteroides: además de la transfusión, debe agregarse metilprednisolona 250 mg a 1 gramo de uno a tres días intravenoso corroborando que no está contraindicado. Si no se cuenta con metilprednisolona, se puede utilizar dexametasona en bolos de 40 mg intravenoso al día por cuatro días.²⁷
2. Inmunoglobulina: a pesar de que la inmunoglobulina no está recomendada para profilaxis o rutina para prevenir reacciones por transfusiones, solamente está indicado en situaciones que ponen en riesgo la vida por retraso en la transfusión sanguínea. Deben tomarse en cuenta los efectos secundarios, la dosis publicada en reportes de casos es de 0.4 g/kg al mismo tiempo que el esteroide en infusión dentro de las primeras 24 horas post-transfusión. Se ha encontrado que con una dosis de 0.4 g/kg presentan menos reacciones adversas comparadas con 1 g/kg.²⁸

CONCLUSIONES

En una situación de emergencia en pacientes con anemia severa en el contexto de incompatibilidad por autoanticuerpos o aloanticuerpos, las posibilidades terapéuticas son reducidas, por este motivo debemos conocer cuáles son los tratamientos que se han utilizado y que han demostrado tener utilidad en la mayoría de los pacientes graves, hay que hacer un balance entre la morbilidad y los riesgos de mortalidad mediados por reacciones transfusionales, ya que la toma de decisiones en momentos críticos es crucial para el curso clínico e impactará en la vida del paciente, pero siempre debemos optar por una práctica médica segura.

REFERENCIAS

1. Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*. 2003; 43: 1503-1507.
2. Weinstein R. Red blood cell transfusion. A pocket guide for the clinician. 2016. The American Society of Hematology.
3. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ et al. *Williams hematology*. Chapter XIII, 9th ed. United States of America. McGraw-Hill, 2016.
4. Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev*. 2007; 21 (1): 58-71.
5. Kleinman S, Nelson R, Smith L, Goldfinger D. Positive direct antiglobulin tests and immune hemolytic anemia in patients receiving procainamide. *N Engl J Med*. 1984; 311: 809-812.
6. Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 2005; 42: 137-144.
7. Petz L. Blood transfusion in acquired hemolytic anemias. In: Petz LD, Swisher SN (Editor). *Clinical practice of transfusion medicine*, Churchill Livingstone, New York 1996, 469.
8. Gilliland B. Autoimmune hemolytic anemia. In: Rossi E (Ed). *Principles of transfusion medicine*. Williams Wilkins, Baltimore 1996, 101.
9. Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet*. 1992; 340: 1515.
10. Sokol RJ, Hewitt S, Booker DJ, Morris BM. Patients with red cell autoantibodies: selection of blood for transfusion. *Clin Lab Haematol*. 1988; 10: 257.
11. Garratty G. Mechanisms of immune red cell destruction, and red cell compatibility testing. *Hum Pathol*. 1983; 14: 204.
12. Bhattacharya P, Samanta E, Afroza N, Naik A, Biswas R. An approach to incompatible cross-matched red cells: our experience in a major regional blood transfusion center at Kolkata, Eastern India. *Asian J Transfus Sci*. 2018; 12: 51-56.
13. Milkins C, Berryman J, Cantwell C et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *British Committee for Standards in Haematology. Transfus Med*. 2013; 23 (1): 3-35.
14. International Society of Blood Transfusion, Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology. [Accessed 24 March 2016] Available in: <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogeneticsand-blood-group-terminology>
15. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology*. 2009; 25 (2): 48-59.
16. Chou ST, Westhoff CM. The Rh and RhAG blood group systems. *Immunohematology*. 2010; 26 (4): 178-186.
17. Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV et al. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management. *Transfusion*. 2002; 42: 1435-1441.
18. Reid ME. Applications of DNA-based assays in blood group antigen and antibody identification. *Transfusion*. 2003; 43: 1748-1757.
19. Silvergleid AJ, Wells RF, Hafleigh EB et al. Compatibility test using 51chromium-labeled red blood cells in crossmatch positive patients. *Transfusion*. 1978; 18 (1): 8-14.
20. Chiaroni J, Gouvitsos J, Dettori I, Ferrera V. How we evaluate panagglutinating sera. *Transfusion*. 2009; 49: 1540-1545.
21. Tormey CA, Fisk J, Stack G. Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans. *Transfusion*. 2008; 48: 2069-2076.

22. Harmening DM. Modern blood banking and transfusion practices. 5th ed, F.A. Davis Company, Philadelphia, 2005.
23. Petz L, Garratty G. Immune hemolytic anemias. Churchill Livingstone, New York 2004.
24. Win N, Needs M, Thorton N, Webster R, Chang C. Transfusion of least incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody. *Tranfusion*. 2018; 58 (7): 1626-1630.
25. Keir AK, Wilkinson D, Andersen C, Stark MJ. Washed versus unwashed red blood cells for transfusion for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2016; 2016 (1): CD011484.
26. Svensson AM, Bushor S, Fung MK. Case report: exacerbation of hemolytic anemia requiring multiple incompatible RBC transfusions. *Immunohematology*. 2004; 20: 177-183.
27. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014; 99 (10): 1547-1554.
28. Anderson D, Ali K, Blanchette V et al. Guidelines on the use of intravenous immunoglobulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007; 21 (2 Suppl 1): S9-56.

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 renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas, 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.

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

TEXTO

Página de título

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

Resumen

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

Texto

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

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

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

Reconocimientos

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

Referencias

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

Artículo de publicaciones periódicas:

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

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

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

Capítulo de libro:

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

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

Cuadros

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

Figuras

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

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

Fotografías

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

Pies de figura

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

Aspectos éticos

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

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

[Redacted title text]

Autor (es):

[Redacted author text]

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 author names and signatures]

Lugar y fecha:

[Redacted location and date]

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
<http://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)**

