

The background of the entire page is a dense, colorful mosaic composed of hundreds of small, individual human faces. These faces are arranged in a way that creates a larger, abstract image of a person's face, with a prominent eye visible on the left side. The colors of the faces vary, including skin tones, blues, and greys.

infocon

ÓRGANO DE COMUNICACIÓN INSTITUCIONAL GRUPO LICON

EDICIÓN 61 | SEPTIEMBRE 2020

2020

**Los rostros
al frente de
la batalla**

índice

Tópicos Selectos de Laboratorio 04

Medición incorrecta de la Hb glicada en pacientes sin Hb A

En voz de los expertos 08

Utilidad de la electroforesis capilar

Tópicos Selectos de Laboratorio 10

La otra cara del coronavirus

Infografía 12

Verificación de procedimiento de medida,
biología molecular SARS CoV 2
Verificación de procedimiento de medida,
serología SARS CoV 2

Tópicos Selectos de Calidad 14

El papel de la calidad analítica
ante una emergencia de salud

Infografía 16

¿Cómo puedo tomar decisiones a partir de un
programa de desempeño analítico?

Tópicos Selectos de Hemostasia 18

Apoyo del laboratorio en el manejo de pacientes
con coagulopatía en la COVID 19

Los Rostros al Frente de la Batalla 20

Tópicos Selectos de Laboratorio 26

La infección por SARS CoV 2 y el laboratorio:
¿Qué me detectan las pruebas de PCR vs las
pruebas de anticuerpos de COVID?

Tópicos Selectos de Banco de Sangre 32

Uso de plasma convaleciente como opción
terapéutica de COVID 19

En Celebración 34

Día del donante voluntario 2020

Infoconocimiento 36

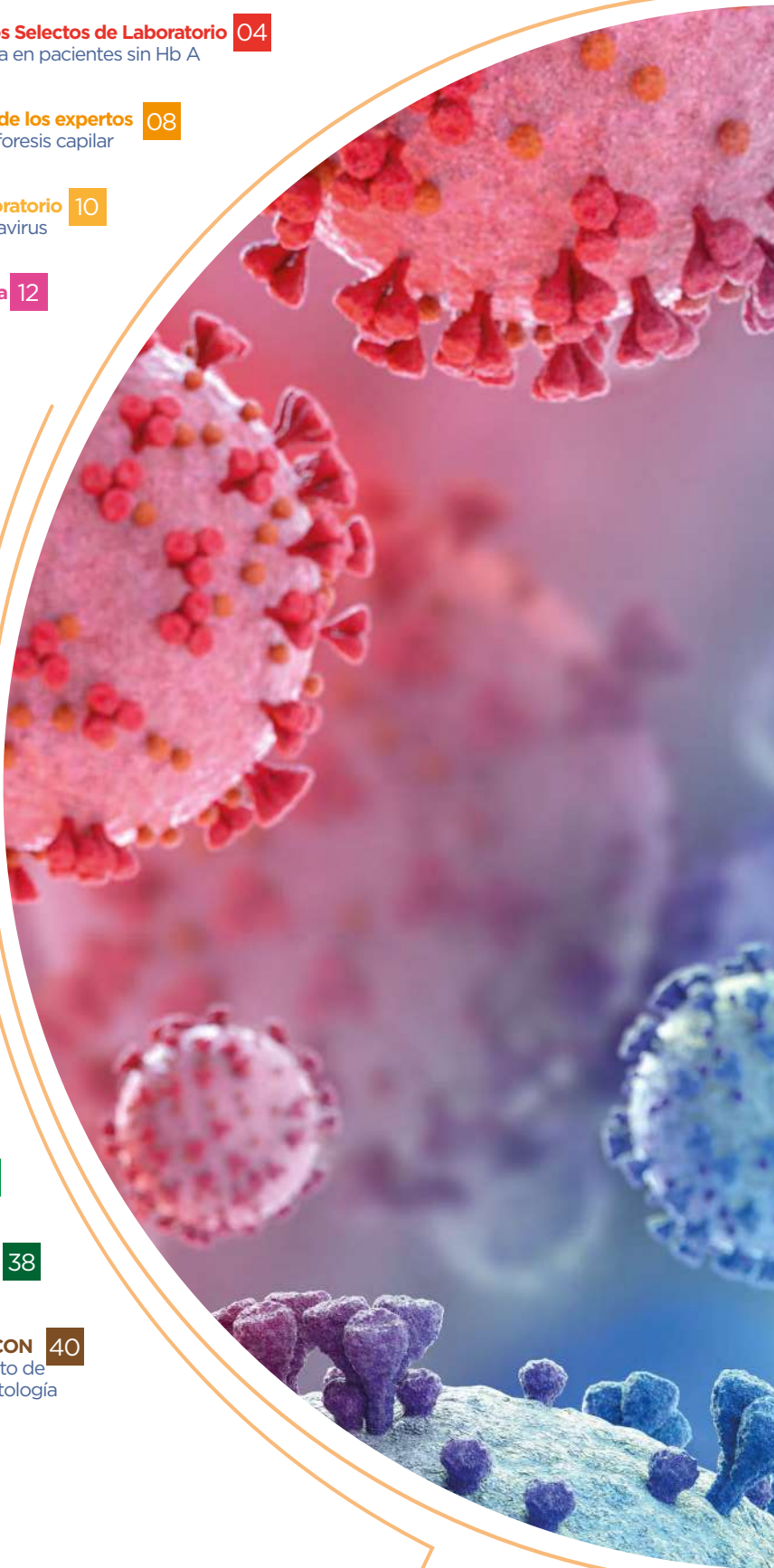
¿Cómo regresar a la nueva normalidad?

Tópicos Selectos de Genética 38

Factores de coagulación y genética de la hemostasia

Instituto LICON 40

Importancia de la implementación y seguimiento de
un programa de evaluación externa en inmunohematología



Directorio

Presidente del Consejo
de Administración
Anastacio Contreras Romero

Dirección editorial
Leticia Contreras Trujano

Colaboradores editoriales

Ismael Torres
Gisela Cortés
Rocío Castillo
Montserrat Jiménez
Alejandro Morales
Guillermo Escamilla
Luisa Tavira
Diego Rivera
Mónica Rojas
Alan Villegas
Michel Oliver
Mario Sánchez
Ana Gorostieta
Lizbeth Sanabria
Rosalba Corona
María Elena Trejo

Órgano de Comunicación
Institucional, Año 17

Laboratorios LICON, S.A.
Camino Antiguo a Santa
Mónica 7, Col. Jardines de
Santa Mónica, Tlalnepantla,
Estado de México, C.P. 54050.
México, Tel. (55) 5362-0299.

Certificado de Reserva de
Derechos de autor
#04-2005-022212175900-102

Envíanos tus comentarios:
infocon@licon.com.mx
Síguenos en redes sociales:

 Grupo_Licon

 Grupo Licon

 Grupo Licon

LICON... EN GUARDIA Y ENFRENTANDO CON VALOR EL DESAFÍO DE LA PANDEMIA POR LA COVID 19



Estimados lectores, una vez más por este medio nos comunicamos e informamos cómo percibimos y lo que estamos implementando para enfrentar con valor el desafío de la pandemia de este 2020.

LICON ha desarrollado una estrategia emergente para contrarrestar el impacto brutal de la COVID-19, de primera mano protegiendo a todos nuestros colaboradores al garantizar su empleo y por otro lado su salud, adoptando medidas de protección en nuestras instalaciones tales como estaciones de trabajo separadas y divididas para su sana distancia, así como escalonar horarios de trabajo y alimentos, cuidando también la higiene en las oficinas y dentro de la planta de producción, donde hemos creado filtros de acceso y salida verificando la toma de temperatura y sanitizando todos los objetos necesarios para el día a día.

Por otro lado se creó por primera vez en LICON un servicio médico interno, contratando personal especializado, titulado y capacitado, para la atención en forma personalizada con consultorios totalmente equipados y funcionales.

Así mismo, es importante atender a nuestro personal en el aspecto psicológico por el miedo que produce esta amenaza de contagiarse, no es ninguna novedad que algunos colaboradores tengan afectaciones en sus familias por la pérdida de sus seres queridos y en otros casos enfrentando los cuidados para recuperar la salud de los que han sido contagiados.

En lo referente a las operaciones del día a día **en LICON no hemos bajado la guardia**, al contrario con mucho brío, inteligencia, confianza, entusiasmo y sobre todo con mente positiva, **seguimos innovando con nuevos productos y equipos automatizados de vanguardia para dar a nuestro país herramientas tecnológicas para el diagnóstico clínico de laboratorios y bancos de sangre**, así como sistemas de calidad con controles de tercera opinión fabricados especialmente para esta pandemia de la COVID-19; que han dado un soporte de seguridad en los resultados, ya que por ser algo nuevo, nos brinda mayor confianza en las pruebas realizadas en los laboratorios especializados.

Aprovechando esta oportunidad **LICON hace patente un gran reconocimiento a “LOS ROSTROS AL FRENTE DE LA BATALLA”** que son médicos, químicos, técnicos, especialistas, enfermeras y todo el personal de apoyo del sector salud que con ejemplo y valor se han solidarizado con la humanidad para salir adelante de esta pandemia.

La batalla continúa, los invito a no bajar los brazos reforzando primordialmente nuestra fuerza mental, así como protegernos a nosotros mismos de evitar contagiarnos, teniendo la salud y la vida activa para enfrentar este último tramo de contención al 2020, ya que con optimismo esperamos la vacuna para el 2021 y de esta manera podamos brindar de alegría que hemos vencido.

Esperando que esta reflexión nos inyecte confianza y entusiasmo, les aseguro que saldremos adelante.

Atentamente,

ANASTACIO CONTRERAS ROMERO
Presidente del **Grupo LICON**

Medición incorrecta de la hemoglobina glicada en pacientes sin Hemoglobina A

Minghuan Suo, et al. División de laboratorio Clínico, Zhongshan Hospital.

Este resumen fue traducido al español y se extrajo del original publicado en Portland Press como:
Minghuan Suo, Dongmei Wen, Weijia Wang, Decai Zhang, Shengnan Xu, Xia Wang, Ting Hu; False measurement of glycosylated hemoglobin in patients without hemoglobin A.
Biosci Rep 31 January 2019; 39 (1): BSR20180128. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20180128>



La Hemoglobina glicada (HbA1c), que es una fracción de la hemoglobina A, es un marcador bioquímico. La proteína se forma a través de la glicación no enzimática del residuo de valina en el N-terminal de la cadena β de la hemoglobina con glucosa. La prueba de HbA1c se utiliza de forma rutinaria para monitorizar el control glucémico a largo plazo y evaluar el riesgo de complicaciones^{1, 2}. En la directriz de 2010 de la Asociación Americana de Diabetes, se recomendó la HbA1c como un criterio para la detección y el diagnóstico de diabetes utilizando un valor de corte del 6,5% (48 mmol / mol)³. También se han establecido estrategias terapéuticas, de acuerdo con la prueba de HbA1c⁴. Por lo tanto, la medición precisa de HbA1c es extremadamente crucial para las prácticas clínicas. Actualmente, se utilizan una variedad de métodos basados en diferentes principios para la medición de HbA1c en laboratorios clínicos y estas metodologías incluyen cromatografía líquida de alto rendimiento por intercambio catiónico (CE-HPLC), cromatografía líquida de alto rendimiento por afinidad a Boronato (BAC), electroforesis capilar (EC) e inmunoensayo. Sin embargo, los resultados de la prueba de HbA1c de estos métodos pueden verse influidos por las condiciones fisiopatológicas de los pacientes, como hemólisis, reducción de la vida útil de los eritrocitos, interferencia técnica de ciertas variantes de hemoglobina o expresión elevada de HbF⁵. Más recientemente, varios estudios, informaron que la medición de HbA1c se vio afectada significativamente por pacientes con variantes de Hb (HbAS, HbAE, HbAC, HbAD, HbAJ (Bangkok), HbAG (Taipei)) y la creciente evidencia sugirió que los resultados de HbA1c en Hb las variantes detectadas mediante la implementación del método BAC, así como el inmunoensayo de Roche Tinaquant, se vieron mucho menos afectadas que el resultado del método de referencia de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC)⁶⁻⁹.

El componente heterocigoto es uno de los elementos críticos para causar enfermedad genética en el ser humano. La medición de HbA1c está estrechamente relacionada con el cribado o diagnóstico de pacientes con heterocigosis compuesta con variantes de Hb. En particular, se informaron pocos estudios en la medición de HbA1c de pacientes heterocigotos compuestos sin expresión de HbA mediante el uso de estos ensayos de examen. En el presente estudio, la HbA1c en las muestras de sangre recolectadas de cinco pacientes homocigotos sin expresión de HbA, fue analizada por cinco sistemas comunes de detección de HbA1c para comprender mejor la medición de HbA1c en la aplicación clínica.

Muestras

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Zhongshan de la Universidad Sun Yat-sen. Un total de 40 muestras de sangre entera con EDTA recolectadas de muestras previamente analizadas fueron destinadas al análisis de HbA1c por la metodología HPLC. Estas muestras también se analizaron mediante electroforesis capilar para confirmar la ausencia de variantes de Hb. La HbA1c en las 40 muestras sin variantes de HA (4,4-14,4% HbA1c) se analizaron luego con diferentes ensayos. Además, cinco muestras de sangre sin expresión de hemoglobina A obtenidas de muestras clínicas previamente analizadas se sometieron a análisis de hemoglobina mediante electroforesis capilar y el tipo de hemoglobina se confirmó mediante análisis de genotipificación. Se recolectaron cinco muestras de componente heterocigoto: el genotipo de la primera muestra fue

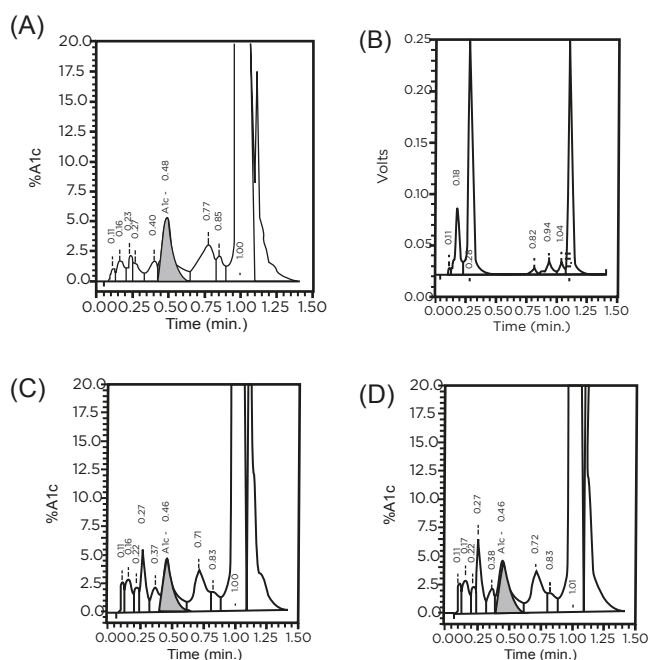
$\alpha\alpha / \alpha\alpha$ y $\beta^{CD26} / \beta^{CD41-42}$; la segunda muestra fue $\alpha\alpha / \alpha\alpha$ y $\beta^{IVS2-654} / \beta^{NewYork}$; la tercera muestra fue similar a la segunda muestra, $\alpha\alpha / \alpha\alpha$ y $\beta^{CD41-42} / \beta^{NewYork}$; la cuarta muestra fue $\alpha\alpha / \alpha\alpha$ y $\beta^{CD41-42} / \beta^{J-Bangkok}$; la quinta muestra fue $-SEA / -\alpha^{42-Q-Tailandia}$ y β / β . Los cinco pacientes anteriores eran pacientes no diabéticos con glucemia en ayunas normal. Todas las muestras de sangre fueron alicuotadas por cuadruplicado y congeladas a -70°C antes del análisis.

Discusión y Resultados

El valor de HbA1c refleja el nivel glucémico medio del paciente en las últimas 6 a 8 semanas. La hemoglobinopatía altera la composición y estructura de la hemoglobina y puede dar lugar a una mala interpretación del resultado de la HbA1c. Se ha informado que las variantes de hemoglobina afectan potencialmente la precisión de los métodos de examen actuales para la medición de la HbA1c¹⁰⁻¹². Sin embargo, los valores de HbA1c medidos en pacientes heterocigotos rara vez se informan.

Los valores de HbA1c pueden evaluarse mediante varios métodos basados en la carga molecular (cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (CE-HPLC) y electroforesis) o la estructura molecular (inmunoensayos, cromatografía de afinidad de boronato y espectrometría de masas). En los cinco casos actuales, los dos principios informaron dos de cinco y tres de cinco resultados falsos de HbA1c, respectivamente. Debido a que la Hb New York tiene una carga similar a la HbA y puede eluirse junto con la HbA Hb New York en el segundo y tercer casos, se identificó erróneamente como HbAO debido a la elución en la retención respectiva y Hb (New York) 1c se identificó erróneamente como HbA1c. La Hb J-Bangkok es otra variante de hemoglobina común en China y su carga es diferente a la de la HbA.

Por tanto, los cromatogramas de la metodología HPLC se mostraron anormalmente. Lo et al.¹⁸ informaron de un caso de resultados de HbA1c exageradamente normales debido a la identificación errónea de HbG Taipei como HbAO por metodología HPLC. Estos resultados mostraron que la CE-HPLC fue obviamente interferida por variantes de Hb con diferentes cargas y podría resultar en una concentración errónea de HbA1c. **Figura. 3**



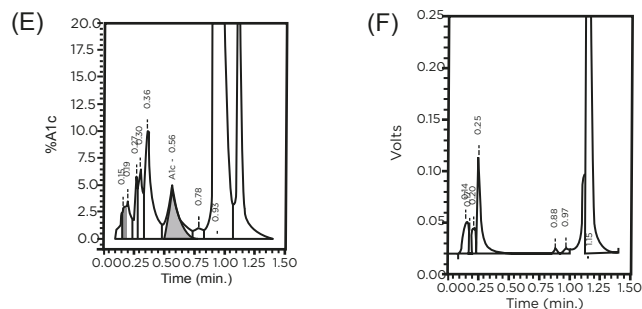


Figura 3. Cromatograma de cinco portadores heterocigotos dobles por HPLC. (A) Muestra normal; (B) portador β CD26/ β CD41-42; (C) portador β IVS2-654/ β NewYork; (D) portador β CD41-42/ β NewYork; (E) portador β CD41-42/ β J-Bangkok; (F) portador -SEA/- α 4.2-Q-Thailand.

La electroforesis capilar (EC) es un nuevo ensayo para evaluar la HbA1c basado en la separación de la propiedad y la carga de la Hb por electroforesis capilar. Existe una fuerte coherencia entre los resultados de CE y HPLC. Muchas publicaciones han informado de que la resolución de CE es superior a la CE-HPLC como resultado de permitir la separación de muchas variantes de Hb comunes y raras de la fracción de HbA0 [19-21]. De cinco muestras sin expresión de HbA, la metodología CE pudo detectar HbA1c hasta cuatro muestras. Aunque el sistema CE identificó erróneamente la Hb F como HbA0 en la primera muestra y la Hb (Nueva York) O como HbA0 en la segunda y tercera muestra, el sistema no mostró los valores de HbA1c, lo que podría hacer que los laboratorios presten más atención a los pacientes con fracciones de hemoglobina. Sin embargo, en la quinta muestra, el la metodología CE detectó los valores de HbA1c sin mostrar la expresión de HbH e identificó erróneamente HbQ-Tailandia como HbA0. La literatura había informado que la metodología CE produjo dos resultados inexactos de las 18 variantes raras (Hb Silver Springs y Hb J-Broussais)¹¹. Para HbG Coughatta, el sistema de electroforesis capilar produjo un valor de HbA1c diferente de los resultados detectados por electroforesis capilar-HPLC en tándem (método de referencia IFCC)²². Aunque la electroforesis capilar podría separar muchas variantes de Hb comunes y raras de la fracción de HbA0, también debemos centrarnos en analizar los datos crudos de las diferentes variantes de Hb y encontrar los problemas de los electroferogramas. **Figura. 4**

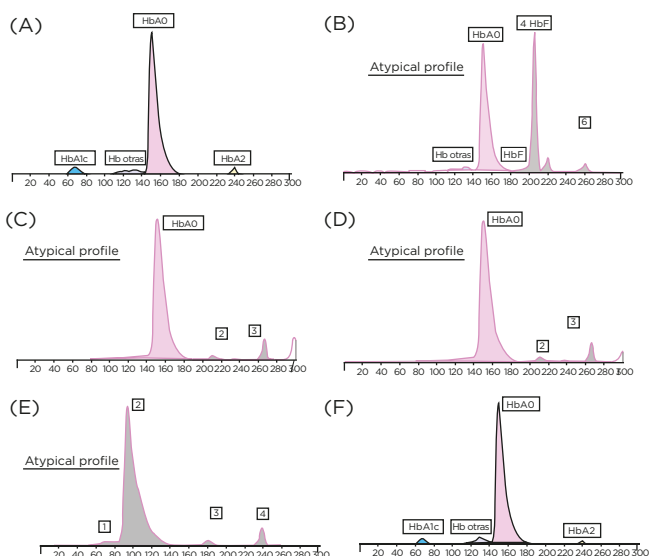


Figura 4. Cromatograma de cinco portadores heterocigotos dobles por Electroforesis capilar. (A) Muestra normal; (B) portador β CD26/ β CD41-42; (C) portador β IVS2-654/ β NewYork; (D) portador β CD41-42/ β NewYork; (E) portador β CD41-42/ β J-Bangkok; (F) portador -SEA/- α 4.2-Q-Thailand.

Conclusiones

Cada sistema de examen para la medición de HbA1c no pudo eliminar la interferencia de heterocigotos dobles en nuestro trabajo. La implementación de tales métodos puede no generar resultados confiables para la aplicación clínica. Aunque la CE puede ser superior a otros sistemas, es importante saber que la hemoglobinopatía puede afectar la medición de HbA1c. Se sugiere que los pacientes con variantes heterocigotos utilicen un método no basado en Hb, como la fructosamina, la albúmina glucosilada o la monitorización continua de la glucosa, para evaluar el control glucémico a largo plazo en lugar de la medición de la Hb A1c. Debido a las altas frecuencias de variantes de hemoglobina, es importante aclarar estas limitaciones cuando se utilizan estos métodos para medir la Hb A1c.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329, 977-986, <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352, 837-853, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- 3 American Diabetes Association (2010) Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 33, S11-S61, <https://doi.org/10.2337/dc10-S011>
- 4 American Diabetes Association (2014) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 37, S5-S15
- 5 Kutter, D. and Thoma, J. (2006) Hereditary spherocytosis and other hemolytic anomalies distort diabetic control by glycated hemoglobin. *Clin. Lab.* 52, 477-481
- 6 Little, R.R., Vesper, H., Rohlfing, C.L., Ospina, M., Safar-Pour, S. and Roberts, W.L. (2005) Validation by a mass spectrometric reference method of use of boronate affinity chromatography to measure glycohemoglobin in the presence of hemoglobin S and C traits. *Clin. Chem.* 51, 264-265, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.043141>
- 7 Connolly, S., Hanson, S., Higgins, T., Rohlfing, C. and Little, R. (2013) Assessment of the validity of Trinity Biotech ultra2 hemoglobin A1c results in the presence of HbE or HbD Punjab trait. *Clin. Chem.* 59, A161
- 8 Wen, D.M., Zhang, X.M., Suo, M.H., Xu, S.N., Zhang, D.C. and Chen, Y.Q. (2016) Effects of hemoglobin J-Bangkok traits on measurements of glycated hemoglobin by five methods. *Natl. Med. J. China* 96, 113-117
- 9 Jaisson, S., Leroy, N., Desroches, C., Tonye-Libby, M., Guillard, E. and Gillery, P. (2013) Interference of the most frequent haemoglobin variants on quantification of HbA1c: comparison between the LC-MS (IFCC reference method) and three routinely used methods. *Diabetes Metab.* 39, 363-369, <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.01.004>
- 10 Little, R.R., Rohlfing, C.L., Hanson, S., Connolly, S., Higgins, T. and Weykamp, C.V. (2008) Effects of hemoglobin HbE and HbD traits on measurements of glycated Hb(HbA1c) by 23 methods. *Clin. Chem.* 54, 1277-1282, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.103580>
- 11 Little, R.R., Laulu, S.L., Hanson, S.E., Rohlfing, C.L. and Schmidt, R.L. (2015) Effects of 49 different rare Hb variants on HbA1c measurement in eight methods. *J. Diabetes Sci. Technol.* 9, 849-856, <https://doi.org/10.1177/1932296815572367>
- 12 Lee, S.C., Wang, L.H., Tsai, S.M., Fang, H.Y. and Tsai, L.Y. (2011) Effects of the HbE, HbH and HbG-Taichung variants on HbA1c values by the Bio-Rad variant II turbo analyzer. *Clin. Biochem.* 44, 1338-1342, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.08.907>
- 13 World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. <http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c-2011.pdf> (accessed July 3, 2012)
- 14 Xu, X.M., Zhou, Y.Q., Luo, G.X. et al. (2004) The prevalence and spectrum of alpha and beta thalassemia in Guangdong province: implications for the future health burden and population screening. *J. Clin. Pathol.* 57, 517-522, <https://doi.org/10.1136/cp.2003.014456>
- 15 Lin, M., Wang, Q., Zheng, L., Huang, Y., Lin, F., Lin, C.P. et al. (2011) Prevalence and molecular characterization of abnormal hemoglobin in eastern Guangdong of southern China. *Clin. Genet.* 81, 165-171, <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01627>
- 16 Lou, J.W., Wang, T., Liu, Y.H., He, Y., Zhong, B.M., Liu, J.X. et al. (2014) Prevalence and molecular characterization of structural hemoglobin variants in the Dongguan region of Guangdong province, southern China. *Hemoglobin* 38, 282-286, <https://doi.org/10.3109/03630269.2014.928779>
- 17 Li, D., Liao, C., Xie, X., Zhong, H. and Li, J. (2007) Four cases of Hb Q-H disease found in Southern China. *Hemoglobin* 31, 109-111, <https://doi.org/10.1080/03630260601059340>
- 18 Lo, V.M., Ma, E.S., Chau, E.M. and So, J.C. (2012) A spuriously 'normal' haemoglobin A1c result. *Ann. Clin. Biochem.* 49, 408-411, <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011202>
- 19 Dessi, M., Pieri, M., Pignatola, S., Martino, F.G. and Zenobi, R. (2015) Performances of capillary electrophoresis and HPLC methods in HbA1c determination: diagnostic accuracy in HbS and HbD-Iran variants' presence. *J. Clin. Lab. Anal.* 29, 57-60, <https://doi.org/10.1002/jcla.21728>
- 20 Weykamp, C., Waenink-Wiegers, H., Kemna, E. and Siebelder, C. (2013) HbA1c: performance of the Sebia Capillarys 2 Flex Piercing. *Clin. Chem. Lab. Med.* 51, e129-e131, <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0560>
- 21 Jaisson, S., Leroy, N., Meurice, J., Guillard, E. and Gillery, P. (2012) First evaluation of Capillarys 2 Flex Piercing(R) (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 50, 1769-1775, <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0017>
- 22 Cheng, X., Li, M., Wu, J. and Su, W. (2015) HbG-Coughatta: an unexpected discovery during HbA1c measurement. *Clin. Chim. Acta* 444, 163-166, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.02.010>
- 23 Connolly, S., Hanson, S., Higgins, T., Rohlfing, C. and Little, R. (2013) Assessment of the validity of Trinity Biotech ultra2 hemoglobin A1c results in the presence of HbE or HbD Punjab trait. *Clin. Chem.* 59, A161
- 24 Lin, C.N., Emery, T.J., Little, R.R., Hanson, S.E., Rohlfing, C.L., Jaisson, S. et al. (2012) Effects of hemoglobin C, D, E, and S traits on measurements of HbA1c by six methods. *Clin. Chim. Acta* 413, 819-821, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.12.019>

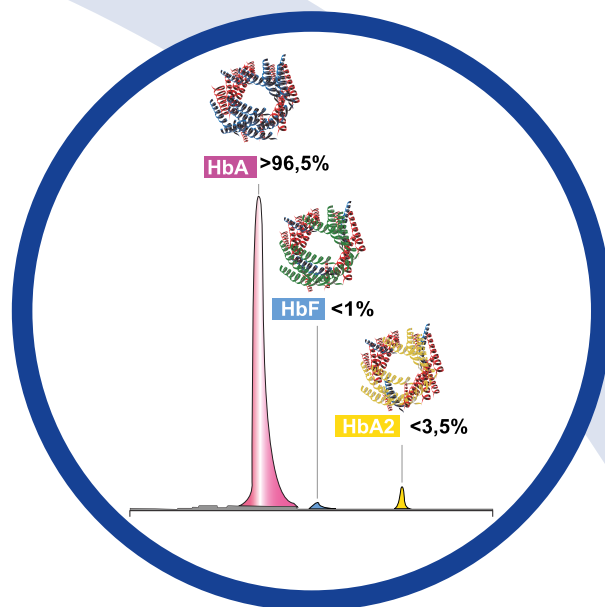


Hemoglobina glicada HbA1c

Separación y cuantificación de la fracción glicada de la hemoglobina en sangre humana

Todas las ventajas de la electroforesis capilar en un solo ensayo permitiendo la disminución de interferencias enmascaradas como: variantes de hemoglobina, hemoglobinas carbamiladas y hemoglobinas lábiles.

- Separación clara, nítida y precisa de la hemoglobina glicada como: Hemoglobina A0 y Hemoglobina A2.
- El ensayo de hemoglobina glicada emplea la técnica de electroforesis capilar permitiendo la detección precisa disminuyendo interferencias
- Permite la visualización y ayuda al diagnóstico presuntivo de algunas variantes y hemoglobinopatías.
- La técnica emplea cálculos desarrollados por la IFCC para el método de referencia de la estandarización.
- Ayuda en el diagnóstico y seguimiento en pacientes con diabetes.





Dra. María Soledad Saez
Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires

“Utilidad de la Electroforesis Capilar”

“...lo importante con la electroforesis de proteínas es poder tener buena sensibilidad y resolución, separar beta 1 y beta 2, las separaciones deben quedar bien claras...”

Grupo LICON en colaboración con SEBIA mantuvieron una entrevista con la Dra. María Soledad Saez del Hospital Italiano de Buenos Aires, quien actualmente labora en el departamento Bioquímica Aplicada del Laboratorio Central, en la cual se analizaron los beneficios de la técnica de electroforesis capilar para el diagnóstico clínico.

La electroforesis capilar (EC) es una técnica analítica que permite la separación y cuantificación de una amplia gama de analitos, con una aplicación clínica importante que puede complementar a otras técnicas como la electroforesis en gel de agarosa. La disponibilidad de tecnología de punta junto con la capacitación del personal conlleva a obtener la confianza de los médicos y de otros laboratorios para procesar pruebas y emitir un diagnóstico certero.

En la entrevista la Dra. Saez compartió su testimonio sobre el uso de la electroforesis capilar en su trabajo diario mencionando la funcionalidad de la técnica.

En palabras de la Dra. Saez:

“... la experiencia con geles de agarosa es muy buena porque los geles de alta resolución son muy buenos, lo importante con la electroforesis de proteínas es poder tener buena sensibilidad y resolución, separar beta 1 y beta 2, las separaciones deben quedar bien claras...”

Menciona también que en una primera experiencia estaba temerosa y un poco abrumada ya que era una técnica nueva, que tuvieron que validar pero conforme fue adquiriendo experiencia le fue sencillo poder interpretar los resultados.

En la entrevista la Dra hace hincapié en el apoyo con otras técnicas como la inmunofijación. *“...pero considero que requiere una alteración en la electroforesis, para poderla utilizar con confianza, al ver la presencia de una pequeña desviación en la curva por un componente monoclonal, tengo que recurrir a la inmunofijación...”*

La electroforesis capilar como tecnología de punta nos representa un reto hoy en día, el acceso y la difusión es fundamental para que el personal médico y el personal del laboratorio conozcan la utilidad e interpretación de esta técnica.

Ver la entrevista completa en:



<https://youtu.be/hIDU5spgEtA>

Generación Max

STAGO es la propuesta más completa para el laboratorio de hemostasia, desde la rutina hasta lo más especializado

Monitoreo de la terapia anticoagulante

- Heparina de alto y bajo peso molecular
- Dabigatran
- Apixaban
- Ribaroxaban
- Fondaparinux

Pruebas Especiales

- Dímero D
- Proteína C
- Proteína S
- Antitrombina
- Anticoagulante Lúpico
- Productos de degradación de Fibrina y Fibrinógeno
- Factor von - Willebrand
- Resistencia a la proteína C activada
- Monómeros de Fibrina
- Antiplasmina

Pruebas de rutina

- Tiempo de Protrombina (TP)
- Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa)
- Tiempo de Trombina (TT)
- Fibrinógeno



La otra cara del Coronavirus

Consecuencias metabólicas tras el confinamiento

QFI. Ismael Ernesto Torres Valencia, BQD. Alan Didier Villegas Valencia. Instituto LICON



Introducción

La pandemia de COVID-19 representa un desafío muy serio para nuestras sociedades, ya que se ha pedido a poblaciones enteras que restrinjan sus interacciones sociales y, en muchos países, incluso que se aislen y vivan confinadas en el hogar durante varias semanas o meses. Este período de circulación restringida afecta a todos los ciudadanos independientemente de su edad, sexo y etnia. Obliga a las personas, incluso a los más jóvenes y en mejor forma, a volverse repentinamente inactivos y adoptar comportamientos sedentarios. (Narici, et al., 2020). Medidas como trabajar desde casa, cerrar escuelas, tiendas, restaurantes y cualquier negocio o servicio que se considere no esencial para frenar la propagación del contagio y así prevenir el colapso de los sistemas de salud, ha sido fundamental en el proceso de minimizar los contagios por el SARS-CoV-2.

Como resultado, los niveles de actividad física y ejercicio han disminuido drásticamente mientras que los hábitos dietéticos permanecen sin cambios o no logran compensar esta inactividad produciendo un balance energético positivo. Existe una fuerte evidencia epidemiológica de que un estilo de vida sedentario crónico es perjudicial para la salud. El ejercicio juega un papel fundamental en la prevención de la mayoría de enfermedades crónicas. Nuestro cuerpo necesita un período relativamente largo para beneficiarse de las adaptaciones saludables que genera el ejercicio, modulado por diferentes mecanismos moleculares como la epigenética, la modulación metabólica o la reducción de la inflamación, desafortunadamente solo se requieren unos pocos días para revertir estas adaptaciones, y el cuerpo regresa a una situación fisiológica similar a la basal o incluso peor. (Martínez-Ferran, et al., 2020).

Implicaciones en salud cardiometabólica

Numerosos procesos metabólicos y fisiológicos están respaldados por oscilaciones biológicas de 24 horas bajo el control de un reloj circadiano central ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, con sincronización de la expresión de los genes del reloj circadiano gobernada principalmente por el ciclo claro-oscuro. Sin embargo, las señales epigenéticas (ambientales y de comportamiento), denominadas "zeitgebers", pueden ajustar el reloj central y restablecer o inducir cambios de fase de tiempo en oscilaciones circadianas a través de mecanismos supraquiasmáticos independientes del núcleo.

Una consecuencia inmediata de las estrategias de aislamiento / cuarentena es la exposición reducida a la luz del día y los cambios que lo acompañan en los patrones de actividad física, con el horario de las comidas y los patrones de sueño que también pueden verse perturbados: estos "zeitgebers" interactúan con la biología subyacente para crear un entorno en el que los ritmos circadianos están alterados, lo que predispone a los individuos susceptibles a una gran cantidad de anomalías metabólicas. (King, et al., 2020)

Una consecuencia inevitable de todas las estrategias de aislamiento es que la mayoría de las personas pasarán más tiempo sentadas y participando en actividades que impliquen tasas muy bajas de gasto energético, como el trabajo de escritorio, actividades de redes sociales en línea y ver televisión. Es probable que este comportamiento exacerbe la actual crisis de salud pública creada por los bajos niveles de actividad física voluntaria y las consecuencias posteriores para la salud cardiometabólica. De hecho, después de la hipertensión (13%), el consumo de tabaco (9%) y la hiperglucemia prolongada (6%), la inactividad física es actualmente el cuarto factor de riesgo principal para la mortalidad global, y representa el 6% de las muertes globales.

Los datos recopilados de más de 30 millones de consumidores en todo el mundo durante marzo de 2020 por la compañía de tecnología portátil Fitbit indican una reducción sustancial en el conteo de pasos diarios en comparación con el período correspondiente en 2019; esto varió de una disminución del 7 al 38% en diferentes países. Los bajos niveles de actividad física diaria y el comportamiento sedentario se asocian con numerosos resultados adversos para la salud, incluida la dislipidemia, la disfunción microvascular y la resistencia periférica a la insulina que predisponen colectivamente al aumento de peso y un aumento concomitante de biomarcadores para el riesgo cardiometabólico. (King, et al., 2020).

En los seres humanos, la presencia de denervación muscular puede demostrarse midiendo las fibras musculares positivas a la molécula de adhesión de células neurales (NCAM). NCAM es una glicoproteína que se expresa normalmente durante el desarrollo embrionario pero ausente en el músculo adulto; por lo tanto, su presencia en el músculo adulto es indicativa de un proceso de denervación / reinervación en curso, como se ve en la parálisis o en otras enfermedades neurodegenerativas. (Narici, et al., 2020).

Lamentablemente, estos efectos desfavorables ocurren rápidamente. Por ejemplo, cuando los hombres jóvenes y saludables disminuyeron sus niveles de actividad diaria de 10,501 a 1,344 pasos / día durante solo dos semanas, experimentaron una disminución del 17% en la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, una disminución del 7% en la aptitud cardiovascular y una reducción del 3% en masa magra de la pierna, explicada por una reducción en las tasas de síntesis de proteínas miofibrilares. Tales perturbaciones metabólicas se

exacerban aún más por períodos de inactividad prolongada y contribuyen a las interrupciones de la homeostasis de todo el cuerpo provocadas por una disminución progresiva y coordinada de la función de numerosas células, tejidos y órganos. (King, et al., 2020).

Implicaciones en salud alimentaria

La ingesta alimentaria (tiempo, cantidad y elección) se rige por una interacción compleja de factores susceptibles de cambio durante el autoaislamiento. De hecho, varios instrumentos que han intentado simplificar la base de la elección dietética identifican al menos 15 categorías diferentes que sustentan el comportamiento alimentario. Si bien, algunos de estos constructos son intrínsecos, otros se verán alterados durante los períodos de autoaislamiento, incluso por encima de los regidos por cambios inevitables en la disponibilidad / seguridad de los alimentos a nivel comunitario o familiar. Es probable que otros factores que rigen la ingesta, como el efecto hedónico de los alimentos o el comportamiento alimentario en respuesta al aburrimiento, el estrés o la ansiedad, conduzcan a una mayor ingesta de energía secundaria por cambios en los alimentos, opciones y cantidades (King, et al., 2020).

Los estudios muestran que deficiencias en vitamina D están asociadas a mayor riesgo de varias enfermedades: infecciones del aparato respiratorio superior, enfermedades autoinmunes o alergias, problemas cardiovasculares e incluso mayor mortalidad. También se ha relacionado niveles más bajos de vitamina D con obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

Además, se ha demostrado que la suplementación con vitamina D puede prevenir las infecciones respiratorias y déficit de vitamina D puede agravar el resultado de salud de los pacientes de la UCI, mientras que su corrección podría disminuir la morbilidad y la mortalidad en este entorno clínico. Los huesos son los principales afectados cuando hay deficiencia de vitamina D. En niños se manifiesta en forma de raquitismo, que puede provocar fracturas óseas y desarrollo deficiente de los dientes. En los adultos causa osteomalacia (huesos débiles, dolor óseo y debilidad muscular) y osteoporosis en personas mayores.

La clave durante este período de encierro sería una dieta equilibrada que comprenda todos los nutrientes necesarios, incluidas grasas saludables con niveles equilibrados de azúcar y colesterol. Durante el encierro, no se deben recomendar las dietas hipocalóricas, ya que no son efectivas a largo plazo y no aportan suficiente energía para una persona en esta situación de quedarse en casa. Los carbohidratos son una fuente apropiada de energía y se necesitan a diario, principalmente si se asocian con el ejercicio aeróbico. Los alimentos ricos en carbohidratos con un índice glucémico bajo (cereales integrales, arroz integral, verduras, legumbres, frutas, etc.) y las proteínas son una parte esencial de la dieta, especialmente durante este período de mayor inactividad y debemos evitar los carbohidratos con un alto índice glucémico como azúcares, dulces o pan. Se recomiendan alimentos ricos en proteínas con menor porcentaje de grasa como carne de pollo y pavo, pescado, huevos cocidos, quesos frescos, legumbres (soja), así como productos lácteos como yogur y requesón, ya que las proteínas tienen un efecto estimulante sobre el metabolismo y participan en la eliminación de grasas. Por tanto, la combinación de una dieta adecuadamente equilibrada y ejercicio físico regular, debe servir para mantener un equilibrio metabólico estable (Martínez-Ferran, et al., 2020).

Según la reapertura de actividades derivado del semáforo epidemiológico, diferentes países están estableciendo nuevas regulaciones en las que se permite hacer ejercicio en la calle. Cada conjunto de regulaciones puede tener diferentes reglas, en términos de tiempo o número de personas que entrenan juntas. Dependiendo del país, se puede permitir el entrenamiento personal o en pequeños grupos. Sin embargo, la reapertura de gimnasios o centros deportivos a la población en general podría llevar más tiempo. Por esta razón, el entrenamiento debe continuar en casa, debido a que la inactividad física a corto plazo puede conducir a una reducción de la Frecuencia cardiorespiratoria y también de la masa muscular. En algunos países esta inactividad ha sido mucho más prolongada. (Martínez-Ferran, et al., 2020). En consecuencia, las personas deben considerar que su nivel de condición física es menor que antes del encierro si comienzan a hacer ejercicio en la calle, como correr.

Es imperativo que todas las acciones que llevamos a cabo cumplan con el distanciamiento social recomendado por las autoridades sanitarias para poder acabar en un futuro cercano con la pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

Narici, M. y otros, 2020. *Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. EUROPEAN JOURNAL OF SPORT SCIENCE*, pp. 1-22.

King, A. J., Burke, L. M., Halson, S. L. & Hawley, J. A., 2020. *The Challenge of Maintaining Metabolic Health During a Global. Sports Medicine*, pp. 1233-1241.

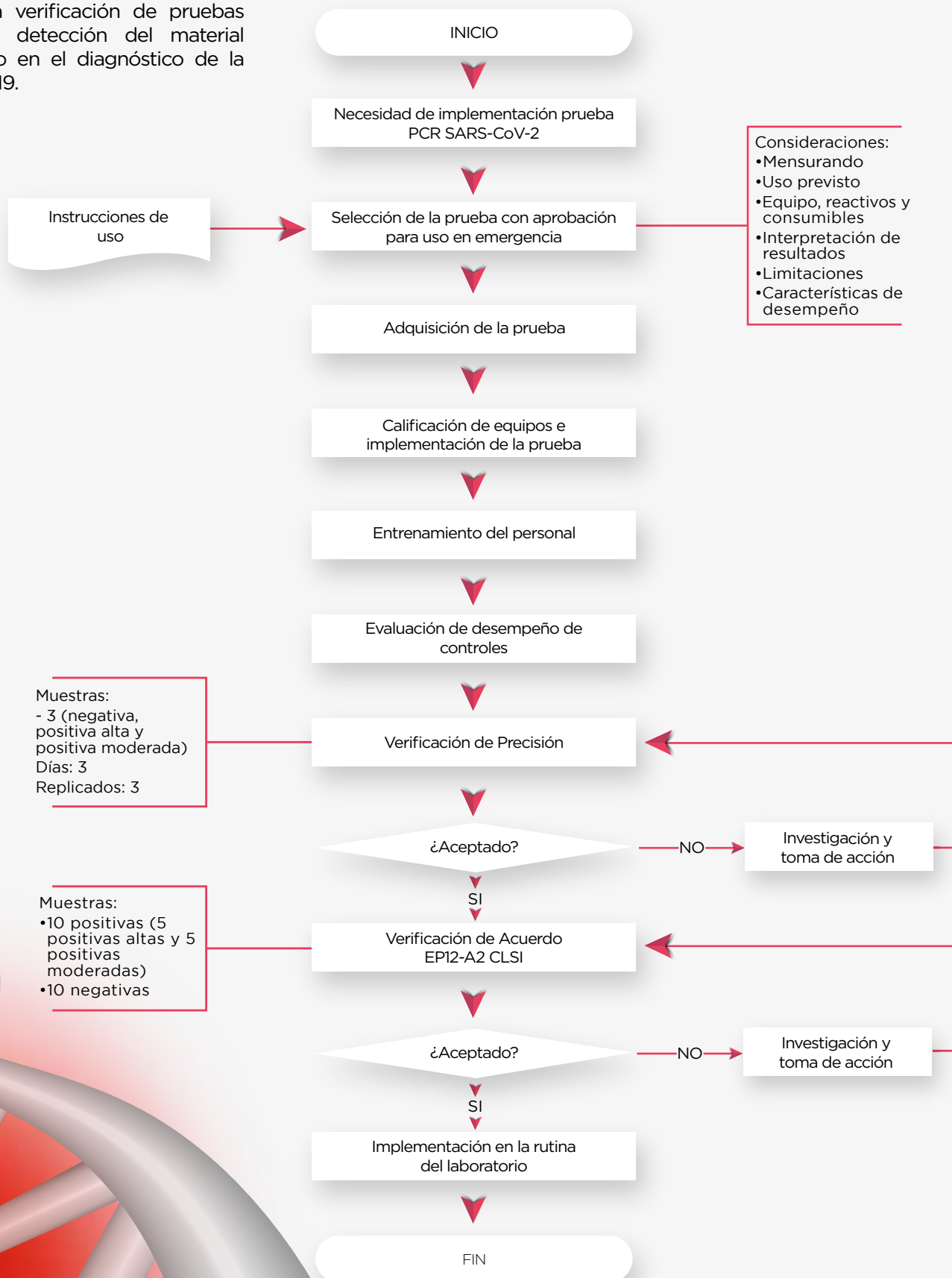
Martínez-Ferran, M., de la Guía-Galipienso, F., Sanchis-Gomar, F. & Pareja-Galeano, H., 2020. *Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Nutrients*.

VERIFICACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE MEDIDA

BIOLOGÍA MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE RNA SARS-CoV-2

Dr. Gabriel Migliarino, GMigliarino Consultores

Flujograma sugerido para la correcta verificación de pruebas en la detección del material genético en el diagnóstico de la COVID-19.



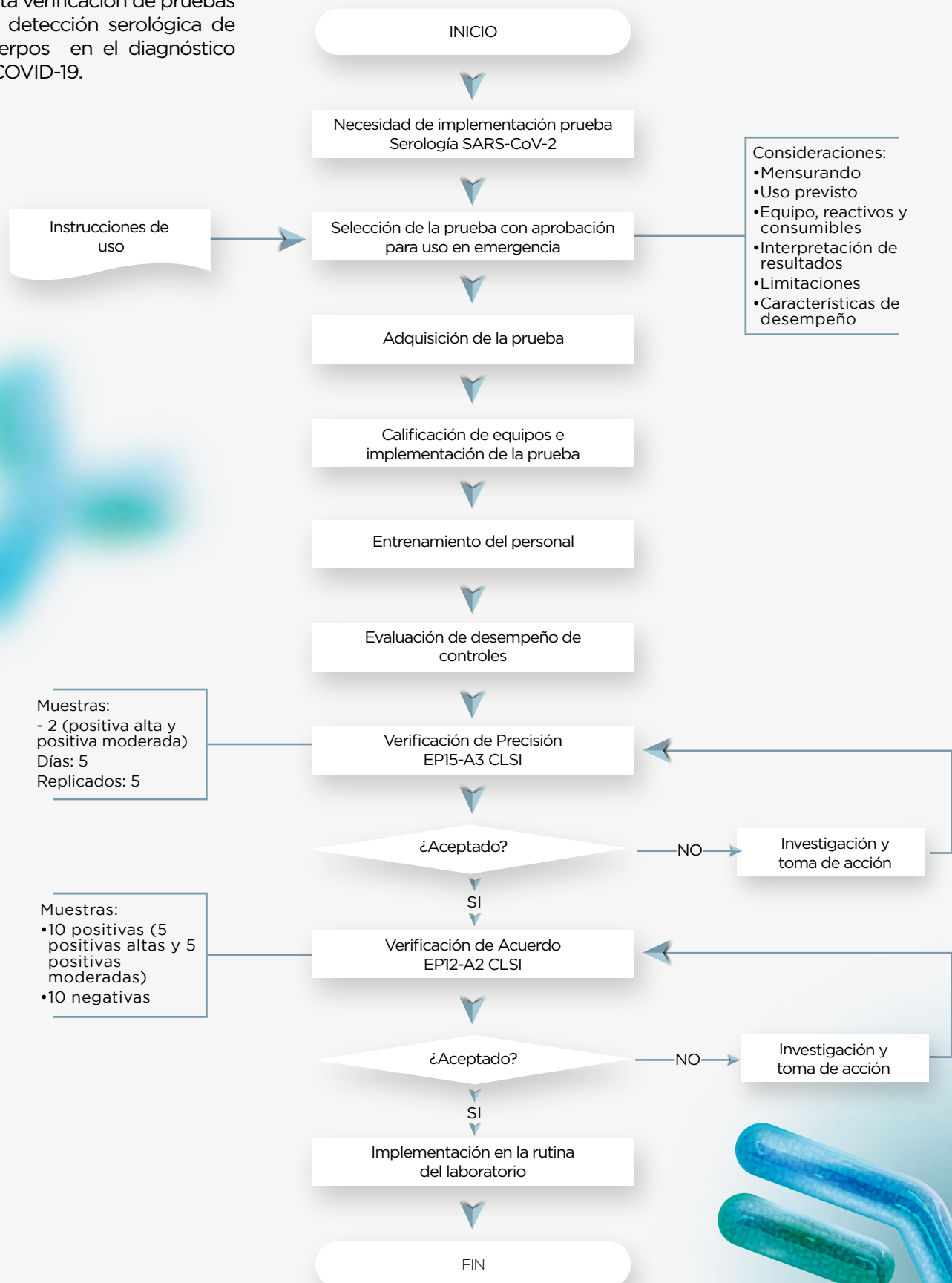
SEROLOGÍA SARS-CoV-2

Procedimientos de medida con respuesta interna continua

13

Dr. Gabriel Migliarino, GMigliarino Consultores

Flujograma sugerido para la correcta verificación de pruebas en la detección serológica de anticuerpos en el diagnóstico de la COVID-19.



El papel de la calidad analítica ante una emergencia de salud

Q.F.B. Gisela Cortés Rivera, Instituto LICON



Pandemia, es el tema que se ha estado escuchando en los últimos siete meses, un virus que ha puesto al mundo de cabeza, tanto económicamente como en la salud física y mental de todas las personas a nivel mundial. Y es que, la situación nos ha demostrado que aún existen muchas oportunidades de mejora en muchos aspectos, tanto de los servicios de salud como en la necesidad de apoyar más a la investigación, no solo en nuestro país.

A pesar de que la aparición de un nuevo agente infeccioso no se puede anticipar del todo, el desarrollo de nuevas oportunidades para perpetuar la salud de los individuos, debe volverse un tema de principal interés, especialmente en nuestro país. A pesar de que la aparición de un nuevo agente infeccioso no se puede anticipar del todo, el desarrollo de nuevas oportunidades para perpetuar la salud de los individuos, debe volverse un tema de principal interés, especialmente en nuestro país. Entre estas oportunidades, vimos una respuesta de nuestras instituciones regulatorias para poder acelerar la entrada de kits de diagnóstico, optando por lo más seguro en la actualidad que son las pruebas de detección de RNA viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), declaradas en el listado emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como las pruebas IVD para ser utilizadas ante la contingencia. Sin embargo, con la entrada de estos sistemas de diagnóstico, surge otra necesidad, asegurar que el desempeño de estas pruebas es el adecuado para poder proporcionar resultados fiables a los pacientes. Sin embargo, con la entrada de estos sistemas de diagnóstico, surge otra necesidad, asegurar que el desempeño de esas pruebas es el adecuado para poder proporcionar resultados fiables a los pacientes.

Ya se ha abordado la importancia de realizar una verificación de métodos, cuando estos son de incursión en un laboratorio, y definitivamente, la entrada de estos sistemas de diagnóstico para la detección de SARS-CoV-2 no están exentos.

Así bien, de primera instancia, se debe demostrar mediante la aplicación de una evaluación, que el procedimiento de medida funciona de manera correcta, lo cual se ha realizado de manera previa antes de que cualquier sistema de diagnóstico se pueda utilizar para la determinación de este agente infeccioso en muestras de pacientes, siendo así, se deben aplicar procedimientos para obtener la información necesaria que permita aprobar o desaprobado cualquier sistema. Posterior a estas evaluaciones, diversos laboratorios en el país han podido tener la oportunidad de brindar servicio a la población mexicana, los cuales deben considerar como deber el de mantener y dar seguimiento a través del tiempo, comenzando, al recibir el sistema de diagnóstico en el lugar, llevar a cabo la calificación del instrumento, recordando las etapas de la calificación, las cuales son: Calificación de diseño, calificación de instalación, calificación de operación y la calificación de desempeño. Una vez que estos sistemas han podido elegirse, instalarse y demostrar su correcta operación en los laboratorios, ¿qué sigue?

Como breve recordatorio, lo que significa llevar a cabo una verificación de métodos. Según el Vocabulario Internacional de Metrología, la verificación es la presentación de evidencia objetiva, de que un método cumple con las especificaciones para su uso previstas, que surgen como resultado de su validación. Siendo así que, como todos los métodos que se implementan en el laboratorio clínico, este debe verificarse a razón de tener evidencia que realmente es funcional, y teniendo en la mente la relevancia, ante la emergencia sanitaria, de tener pruebas disponibles con la calidad adecuada.

Por lo tanto, la verificación de los métodos de PCR, es parte de las buenas prácticas que se pueden tener para proporcionar diagnósticos certeros. Hay que recordar, que la implementación de la calidad en el laboratorio, no solamente es la realización de la verificación del método, ya que esta última, refleja el estado inicial del desempeño, la cual, debe seguirse a través del tiempo, mediante la implementación del control estadístico interno de la calidad.

Actualmente, existen recomendaciones, como las que emitió este año la *Food and Drug Administration* (FDA), para la realización de verificación de métodos de manera adecuada, pero a su vez, mediante procedimientos con una inversión de tiempo considerablemente menor, los parámetros a contemplar sugeridos son: límite de detección de las pruebas (LoD), así como de los porcentajes de acuerdo de resultados binarios mediante el uso de muestras conocidas determinadas mediante un método comparador. La parte crucial de este ejercicio, es la utilización de materiales caracterizados que, si bien pueden no ser de criterio de exactitud diagnóstica, cuentan con resultados conocidos.

Si estos parámetros arrojan resultados que aseguran la fiabilidad del desempeño, es ahora cuando se debe pensar en dar seguimiento al mismo a través del tiempo con la utilización de materiales de control positivos y negativos que puedan ser incluidos cada vez que se procesan muestras de pacientes, dando pie al mantenimiento del correcto desempeño demostrado como resultado de la verificación, así como a la implementación de mejoras en el procedimiento de medida. Para ello, la recomendación del uso de un material de control de tercera opinión que no sea sintético, es lo ideal.

Hoy en día, las pruebas de detección de material genético de otros virus, como la Hepatitis B, Hepatitis C o el HIV, son complementarias a la determinación de anticuerpos, por lo tanto, no es la excepción que como parte de las determinaciones para el diagnóstico de SARS-CoV-2, ahora se esté implementando la determinación de anticuerpos en suero o plasma. Para estas últimas pruebas, la dinámica se vislumbra de igual manera, haciendo de primera instancia una verificación para conocer el desempeño del método y posteriormente la buena práctica de la realización del control estadístico interno de la calidad, con materiales que reten al sistema y mantengan la conmutabilidad lo más posible con una muestra humana, sin poner en riesgo la salud del analista.

Es así como la calidad puede ser aplicada a todas las áreas del laboratorio clínico, laboratorio de banco de sangre y laboratorio de biología molecular, cada uno con sus peculiaridades, pero compartiendo la misma necesidad de que los usuarios de cada una de las pruebas, pueda demostrar con evidencia objetiva, que el desempeño de los diferentes métodos e instrumentos es suficiente para ser el apoyo idóneo en el diagnóstico de diversas enfermedades, por supuesto, incluyendo la emergencia sanitaria que nos atañe hoy día.



BIBLIOGRAFÍA

- (CENAM), C. N., & (EMA), E. M. (Abril de 2008). *Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativo empleados por el laboratorio clínico*. México.
- (IMNC), I. M. (2015). *NMX-EC-15189-IMNC-2015. Laboratorios clínicos-Requisitos de la calidad y competencia*. Ciudad de México, México.
- CENAM. (2004). *Guía sobre la calificación de equipo de instrumentos analíticos*. Querétaro, México.
- CLSI C24A4, S. Q. (s.f.). *CLSI C24A4 Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions*, 4a edición.
- CLSI EPI2A2, U. P. (s.f.). *EPI2A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved guideline*. Second Edition.
- Metrología, C. E. (2012). *Vocabulario Internacional de Metrología: Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados*. España.

Un programa de desempeño analítico

Es un desarrollo informático que permite monitorear continuamente el rendimiento analizado basado en un uso rutinario del Control de la Calidad realizando una comparación interlaboratorio.



70% de las decisiones médicas se basan en **resultados del laboratorio**

Resultados más **precisos** y más **confiables**

Un **programa de calidad** bien diseñado ayuda a detectar errores

Plataforma interlaboratorio del **Control Interno de la Calidad (CCI)** especializada en laboratorios de hemostasia



Permite comprobar la precisión del Control Interno de la Calidad mediante la comparación con los laboratorios participantes en tiempo real, disponible para cualquier instrumento de la gama STA de la familia Stago.

- Gestión simultánea de múltiples lotes de CI facilitando la carga de trabajo.
- Informes estadísticos semanales, mensuales o acumulados.
- Gráficos e indicadores estadísticos robustos permitiendo un análisis más eficiente.
- Alertas y análisis estadísticos en segundos.
- Acceso a múltiples informes y a diferentes grupos de comparación.
- Diseño amigable que permite la interacción intuitiva y fácil acceso.



Apoyo del laboratorio en el manejo de pacientes con coagulopatía en la COVID-19

Dr. Alejandro Morales de la Vega, BQD Montserrat Jiménez Chavarría. Instituto LICON



Generalidades

La infección por el virus denominado SARS-CoV-2 (coronavirus 2) causa el síndrome respiratorio agudo severo al que la Organización Mundial de la Salud ha nombrado como: COVID-19; se cree que tuvo su origen en Wuhan, China, de donde surgió el primer reporte en diciembre de 2019. De acuerdo con la bibliografía, se reconoce como un trastorno sistémico que induce, entre otras alteraciones, un estado protrombótico. Los mecanismos moleculares involucrados en el estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes con COVID-19 no se han comprendido del todo, aunque hay indicios que implican un vínculo estrecho entre los sistemas inflamatorio y hemostático. El control por el laboratorio de los parámetros de la coagulación de los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos es obligatorio para identificar a los pacientes con mayor riesgo trombótico y modular la trombo profilaxis en consecuencia^{1,4}.

Coagulopatía en la COVID-19

La coagulopatía en pacientes con COVID-19 se ha estudiado ampliamente dados los parámetros de coagulación anormales, las elevaciones más consistentes se observan en el dímero D (D-D) y los productos de degradación fibrinógeno/fibrina (PDFs) que están asociados con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, el tiempo de protrombina (TP) suele ser normal o levemente prolongado y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se encuentra normal o acortado, por lo que no se asocian de manera confiable con la gravedad de la enfermedad^{5, 6}. La monitorización inicial como la evolución de los parámetros de coagulación pueden predecir la gravedad de la enfermedad; al ingreso, los niveles elevados de dímero D y PDFs, así como los niveles disminuidos de fibrinógeno y antitrombina III se asocian con la mortalidad.

Los mecanismos fisiopatológicos de la CAC (coagulopatía asociada a covid) no se han dilucidado del todo. Se sabe que tanto la inflamación como la coagulación son mecanismos esenciales de defensa, su respuesta será proporcional a la enfermedad. La activación del sistema inflamatorio activa la coagulación, similar a otras formas de sepsis. Se ha demostrado la interconexión de los dos sistemas y se refuerzan mutuamente (inmunotrombosis). Tanto los factores de la coagulación como las plaquetas son inmunomoduladores, es decir, poseen funciones proinflamatorias independientes de sus efectos hemostáticos. La reacción inflamatoria exagerada (tormenta de citocinas), estimula la expresión de factor tisular en monocitos, macrófagos y células endoteliales, iniciando el proceso de la coagulación. El daño endotelial y la hipercoagulabilidad son el resultado de los cambios inflamatorios/hemostáticos. En esta interacción, el complemento parece tener un papel fundamental, su activación perpetúa el daño endotelial, la inflamación, formación de trombos y coagulación intravascular, contribuyendo al daño orgánico que ocurre en la COVID-19^{5,6}.

Terapia farmacológica anticoagulante en la CAC

De acuerdo a lo reportado en la literatura, el manejo de la coagulopatía asociada con COVID-19 es un reto y con evolución constante, según crece la experiencia clínica. Los expertos recomiendan que los pacientes se identifiquen acorde a los datos de laboratorio que se sugieren monitorizar: dímero D, fibrinógeno, recuento de plaquetas, TP (en segundos y no como INR) y TTPa, así como parámetros inflamatorios: IL-6, proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina con los que se evalúa el riesgo trombótico de los pacientes, dada la relación entre inflamación y coagulación. Recomiendan que el seguimiento posterior se realice con los cinco primeros parámetros señalados con la frecuencia que indiquen las guías a las que se apegue el médico tratante. Algunos autores definen un nivel de dímero D de al menos 6 veces el límite superior de lo normal (3,0 µg/mL en unidades equivalentes de fibrinógeno [FEU]) como de alto riesgo, incluso predice la mortalidad^{1,7,8}.

En las recomendaciones de varias guías internacionales los expertos señalan que, dada la carga trombótica de la COVID-19, la trombo profilaxis con HBPM se considera una opción terapéutica de primera línea, además de que se conoce su efecto antiinflamatorio. La profilaxis anticoagulante debe ser personalizada de acuerdo con el perfil de riesgo trombótico de los pacientes y las características de la Covid-19¹. Se recomienda una dosis profiláctica de HBPM para todos los pacientes hospitalizados aún con pruebas de coagulación alteradas, pero ausencia de hemorragia activa, y se suspende si el recuento de plaquetas es inferior a 25 x 10⁹/L o el fibrinógeno inferior a 0,5 g/L; con ajuste de dosis para los pacientes con elevación franca de dímero D y aquellos que presentan criterios de gravedad. El TP o el TTPa anormales no es contraindicación para la trombo profilaxis farmacológica con HBPM. La trombo profilaxis mecánica debe utilizarse cuando la trombo profilaxis farmacológica está contraindicada^{7,8}. En algunos pacientes se suelen utilizar también, heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux.

En los pacientes con COVID-19 se debe considerar la posibilidad de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos incluido el anticoagulante lúpico, por lo que es importante que se identifiquen en el laboratorio cuando se observe que el tiempo de tromboplastina parcial activado se eleva espontáneamente. Varios autores recomiendan que el control de la anticoagulación con HBPM, HNF o fondaparinux por laboratorio, de los pacientes con CAC, se realice con los ensayos anti-Xa para establecer el rango terapéutico deseado y evitar la interferencia de los inhibidores tipo lúpico, deficiencias de factores o incrementos de reactivos de fase aguda. Sin embargo, no olvidar que los ensayos anti-Xa se pueden ver afectados por niveles altos de bilirrubina (> 6,6 mg/dL) o triglicéridos (> 360 mg/dL), parámetros que se pueden alterar en algunos pacientes con COVID-19 y tormenta de citocinas^{2,9}.

En varias publicaciones se ha descrito un patrón de hipercoagulabilidad en las pruebas viscoelásticas (tromboelastografía o tromboelastometría rotacional), con tiempo más rápido para la formación del coágulo, propagación rápida del coágulo y aumento de la fuerza del coágulo. Sin embargo, no existe evidencia sobre cómo utilizar mejor esta información para guiar la terapia. De acuerdo con la guía actual de la Sociedad Estadounidense de Hematología y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, no se utilizan de forma rutinaria pruebas viscoelásticas para evaluar la hipercoagulabilidad².

En la tabla 1 se resume la experiencia reportada en la bibliografía internacional para la terapia anticoagulante en pacientes con COVID-19¹:

Tabla 1. Evaluación del riesgo tromboembólico y su trombo profilaxis

Evaluación del riesgo tromboembólico	Trombo profilaxis
Monitorización por laboratorio: cuenta de plaquetas, TP, dímero D, PCR, ferritina, IL-6	Uso de dosis profilácticas estándar de HBPM o fondaparinux en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 (usar trombo profilaxis mecánica si la trombo profilaxis farmacológica está contraindicada)
Evaluación de factores de riesgo individual: pacientes hospitalizados en UCI, edad de los pacientes, TEV previo, IMC > 30, cáncer activo o comorbilidades crónicas	"Uso de dosis intermedia de HBPM u HNF individualizada, considerando los factores de riesgo de los pacientes. Uso de profilaxis durante toda la estancia hospitalaria y de 7-14 días después del alta en caso de persistir el riesgo de TEV"

TP = tiempo de protrombina, PCR = proteína C reactiva, IL-6 = interleucina 6, IMC = índice de masa corporal, HBPM = heparina de bajo peso molecular, HNF = heparina no fraccionada, UCI = unidad de cuidados intensivos.

Conclusión

La experiencia clínica internacional generada hasta el momento, ha hecho que los médicos lleguen a la conclusión que, dadas las características anticoagulantes y antiinflamatorias de las heparinas, la opción terapéutica de primera línea en el tratamiento y profilaxis en los pacientes con Covid-19, es la administración de HBPM, HNF o Fondaparinux dependiendo de la respuesta de cada individuo y las circunstancias de cada centro hospitalario. Se recomienda una adecuada monitorización de la anticoagulación mediante pruebas de laboratorio utilizando los ensayos Anti-Xa con el fin de conseguir la dosis adecuada para cada paciente, evitando de esta forma efectos no deseados.



BIBLIOGRAFÍA

1. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, Veropalumbo E, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis* 2020; aop De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0078>
2. Simon R, Mucha, Siddharth Dugar, Keith McCrae, Douglas Joseph, John Bartholomew, Gretchen L. Sacha, Michael Miltello. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleveland Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2020. 87(8): 461-468. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc024
3. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine* 00(0). DOI: 10.1177/1358863X20932640
4. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020. 135(23): 2033-2040.
5. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care* 2020. 24:360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
6. Barragán PM. Coagulopatía y covid-19. Covid 19 agosto 2020. (Artículo en revisión).
7. Vivas D, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.04.006>
8. Lee AYY, Connors JM, Kreuziger LB, Murphy M, Gernsheimer T, Lin Y, Huisman M, DeSancho M. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. *American Society of Hematology COVID-19 Resources COVID-19 and Coagulopathy*. July 20, 2020.
9. Rosa CM, Burdet J. Monitoreo de la terapia con heparina no fraccionada: el APTT tradicional versus la heparinemia por anti-Xa. *Hematología* 2017. 21(1): 86-92.



Los rostros al frente de la batalla



Nos encontramos con grandes desafíos en nuestro país y a nivel mundial, la pandemia ha sido un tema que ha afectado de manera importante y multifactorial a la población, es una nueva demostración de los riesgos en esta era de la globalización. Numerosos episodios de emergencia en el pasado han creado estragos en la historia, comenzando por la peste negra en la Edad Media y las enfermedades que vinieron de Europa y arrasaron con la población de nativos en América en tiempos de la conquista. Se estima que, entre la gripe, el sarampión y el tifus murieron entre 30 y 90 millones de personas. Más recientemente, todos evocan la gripe española (1918-1919), la gripe asiática (1957), la gripe de Hong Kong (1968), el VIH/SIDA (desde la década de 1980), el SARS (2002), el Ébola (2014), la gripe porcina AH1N1 (2009), el MERS (coronavirus, 2015) y ahora el SARS CoV 2, que ha hecho lo que ningún otro, mantenernos en una cuarentena global.

Vivimos tiempos inciertos, que nos ponen a prueba como individuos y como sociedades. Pero nos animaría a decir que la incertidumbre será el agua en la que deberemos nadar por un buen periodo de tiempo. Y que la capacidad que tengamos para adaptarnos a este nuevo entorno de cambios bruscos, crisis sorpresivas y otras interrupciones va a ser determinante.





Hoy hablamos de la pandemia de la COVID-19 (Coronavirus), mañana hablaremos de otra cosa, igualmente imprevista que pudiera ser incluso más angustiante y en muchos casos más dolorosa. Lo que debemos ejercitar es el músculo de la adaptación.

En tiempos como este es cuando muchas veces sale a la luz lo mejor de nosotros. Lo observamos en la explosión de solidaridad en las calles, entre perfectos desconocidos de pronto unidos por lazos invisibles. Son gestos que inspiran y refuerzan la certeza de que pronto superaremos esta situación.

En México, como en otros países, es necesario reconocer el trabajo de la gente que se encuentra en la primera línea de batalla, no sólo el personal de atención primaria como médicos y enfermeras sino también el personal que se encuentra brindando servicios de diagnóstico, en laboratorios clínicos y bancos de sangre, que han estado al pendiente sin interrumpir los servicios y atención a los pacientes.



Gracias a los rostros al frente de la batalla, los profesionales de los laboratorios clínicos y bancos de sangre por su labor efectuada, esfuerzo, sacrificio y dedicación, durante toda esta pandemia.

GRUPO
LICON





2020 el año que quedará en nuestra memoria

Es necesario resaltar también nuestro reconocimiento a la memoria de los profesionales del diagnóstico que hemos perdido en esta pandemia, que por su dedicación entregaron todo en la primera línea de combate. Gracias por sus conocimientos, experiencia, profesionalismo, amor a la vida y amor por México, el aporte que han hecho a esta causa será algo que nunca olvidaremos.

Todo lo que hagamos de ahora en adelante y después de esta crisis deberá centrarse en la construcción de economías y sociedades más equitativas, inclusivas y sostenibles y que sean más resistentes a las pandemias, al cambio climático y a los muchos otros desafíos mundiales a los que nos enfrentamos.

Lo que el mundo necesita ahora es solidaridad y empatía, con ellos podremos derrotar al virus y construir un mundo mejor.

Todo nuestro agradecimiento a las personas que se tomaron el tiempo para ser parte de este reconocimiento, son una muestra de todos los profesionales de la salud, que están allá afuera dándolo todo para poder contener esta emergencia, de todo corazón, **MUCHAS GRACIAS.**



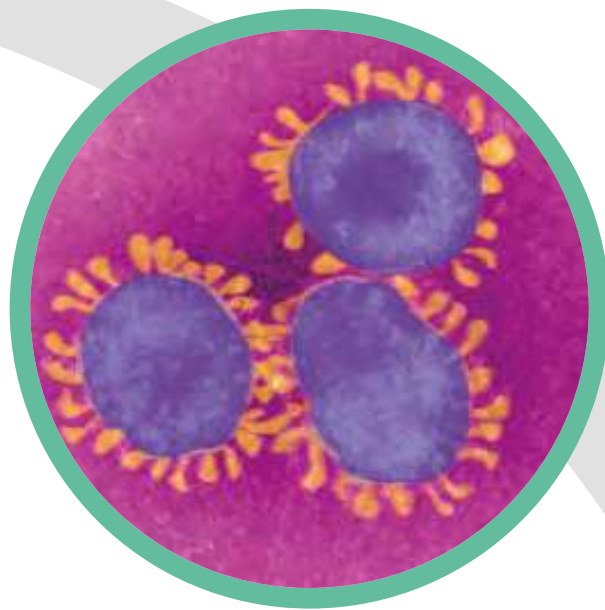


Material de referencia para ensayos moleculares de **SARS-CoV-2**

AccuPlex™ SARS-CoV-2

Contiene material positivo dirigido contra las secuencias de consenso publicadas por la OMS y la CDC, que evalúa los ensayos del diagnóstico molecular compatible con RT-PCR multiplex y los basados en NGS.

- Permite evaluar el proceso completo del ensayo de biología molecular.
- El material recombinante Accuplex imita una muestra de paciente real.
- Incluye prueba de referencia negativa para secuencias dirigidas al gen P de la ARNasa humana.
- No infeccioso y deficiente de replicación, permitiendo el manejo seguro del ensayo positivo.
- Personalizable para secuencias de interés y cumplimiento con los requisitos únicos de diseño de pruebas moleculares.



La infección por SARS CoV2 y el Laboratorio: ¿Qué me detectan las pruebas de PCR vs las pruebas de Anticuerpos de COVID?

Dr. Pedro A. Zárate Rodríguez, Jefe del Laboratorio Clínico
Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX. CDMX



ANTECEDENTES

La infección por SARS CoV2 que inició como epidemia el pasado mes de Diciembre en Wuhan China y que actualmente persiste como Pandemia mundial, causando hasta el día de hoy 6 de septiembre casi 27 millones de personas contagiadas y poco menos de 900,000 muertes; ha permitido el desarrollo de estrategias de diagnóstico que como sucede con todas las infecciones virales se han definido en dos líneas, la identificación de la presencia del virus causante de la enfermedad y la detección de los anticuerpos como respuesta inmune al agente patógeno.

Como lo describen la OMS y OPS, "los coronavirus son un grupo de virus ARN altamente diversos de la familia Coronaviridae que se dividen en 4 géneros: alfa, beta, gamma y delta, y que causan enfermedades de leves a graves en humanos y animales. Existen coronavirus humanos endémicos como los alfacoronavirus 229E y NL63 y los betacoronavirus OC43 y HKU1 que pueden causar enfermedades de tipo influenza o neumonía en humanos. Dos coronavirus zoonóticos que causan enfermedades graves en humanos han emergido: el coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) en 2002-2003 y el coronavirus del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)." Posteriormente, en enero de 2020, el agente etiológico responsable de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, China, fue identificado como un nuevo betacoronavirus (2019-nCoV), distinto del SARS-CoV y MERS-CoV. Respecto a la secuencia genómica completa de este nuevo agente está disponible y se han desarrollado diferentes protocolos de detección, aunque aún no se han validado por completo. En el Instituto Pasteur de París fue secuenciado el virus que ha llegado a nuestro continente y la secuenciación de los casos posteriores continua en proceso de realización, siendo la primera secuenciación en nuestro país, un esfuerzo de varias instituciones a partir del virus identificado en 13 pacientes.

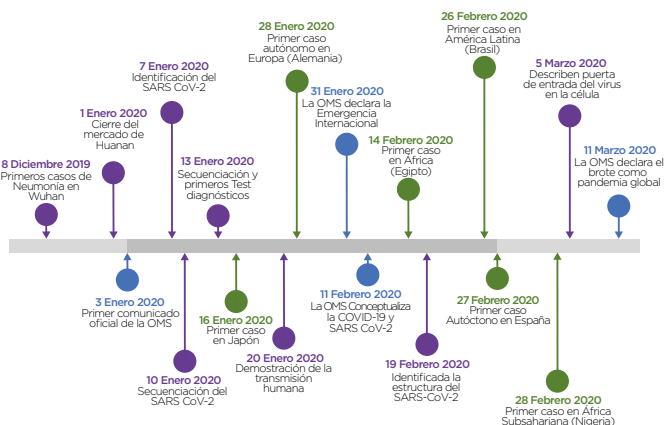


Imagen 1. Time line del inicio y evolución del desarrollo de la infección por SARS CoV2 en el mundo

Como ha sido señalado por el Dr Claudio Galli, "...los clínicos y laboratoristas han trabajado en el estudio de las infecciones virales para identificar los patógenos y luego ayudar al tratamiento de las enfermedades que estos virus han causado. El uso de métodos de detección directa como la amplificación del ácido nucleico viral, DNA o RNA, a través de la reacción de la cadena de la polimerasa o los inmunoensayos para detección de los antígenos virales, generalmente garantiza la mayor sensibilidad para la detección temprana de la infección viral. El otro grupo son las pruebas para detectar anticuerpos humanos contra el virus pero éstas siempre tendrán retrasos debido al tiempo necesario para que el cuerpo humano monte su respuesta humoral completa".

Por esta situación, ambas pruebas para la identificación de una infección viral se deben complementar para definir mejor la etapa clínica de la enfermedad.

PRUEBA DE RT-PCR EN TIEMPO REAL PARA LA DETECCIÓN DE SARS-CoV-2

Cuando se pronosticó su llegada al continente americano, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) definió lineamientos para realizar el diagnóstico molecular "...a través de la detección por PCR en tiempo real y recomendó a sus Estados Miembros garantizar su identificación oportuna, el envío de las muestras a laboratorios Nacionales y de referencia y la implementación de la detección molecular para 2019-nCoV, mediante la realización de dos protocolos ya publicados y desarrollados en dos diferentes instituciones".

Uno de ellos fue el de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), disponible en el siguiente enlace: <https://www.fda.gov/media/134922/download>

El segundo protocolo recomendado para América Latina fue el de la Charité – Universitätsmedizin Berlin, Hospital Charité de Berlin, el cual fue desarrollado en conjunto con Erasmus MC de Holanda y Public Health England, así como la empresa alemana TibMol Biol. Fue Publicado el 17 de enero de 2020 y se puede encontrar en el siguiente enlace: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf>

En nuestro país, se realizaron desde principios del año 2020, esfuerzos enormes por parte del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) junto con la red de Laboratorios Estatales, para la validación de la PCR en tiempo real en México; con este protocolo fue con el que capacitaron y validaron desde finales de febrero del presente año, tanto a Instituciones públicas como laboratorios privados.

Para la detección de SARS-CoV-2 por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa reversa (qRT-PCR o RT-PCR en tiempo real, por sus siglas en inglés), adaptaron su integración y estandarización, con el uso de iniciadores y sondas para la detección cualitativa y caracterización del virus a partir de muestras de las vías respiratorias para discriminar la positividad entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV; recomendando el desarrollo de la técnica mediante el uso de una enzima específica; los iniciadores y sondas "E_Sarbeco" diseñados para la detección del gen de la proteína de envoltura de los Sarbecovirus, como SARS-CoV y SARS-CoV-2, los iniciadores "RdRP_SARs" para la detección del gen de la RNA-polimerasa dependiente de RNA, con dos 2 sondas, una que tiene reactividad con SARS-CoV y SARS-CoV-2 (P1) y una con reactividad específica para SARS-CoV-2 (P2), completaron el protocolo operativo estandarizado recomendado.

LA OPS estableció que la entidad regulatoria del Estado debe proporcionar los controles positivos o negativos a los laboratorios de su red supervisada, o en su defecto recomendar controles comerciales evaluados y validados por ellos mismos.

El protocolo Charité-Berlin se basa en la detección de 3 marcadores diferentes: genes N, E y RdRp. Los ensayos para los genes E y N se entienden como protocolos de tamizaje para detectar cualquier beta-coronavirus asociado a murciélagos (no detectan coronavirus humanos comunes); el ensayo para RdRp es específico para coronavirus SARS y tipo SARS (incluyendo el 2019-nCoV).

Respecto a la recomendación de nuestra dependencia técnica, la interpretación de la prueba Molecular con el protocolo Charité, debe ser la siguiente:

Tabla 1. "Tabla de interpretación de resultados para SARS-CoV-2 por Biología Molecular"

Interpretación			
Gen E	RdRp Discriminatorio	RNasaP	Resultado
+	+	+	Positivo a SARS-CoV-2
+	-	+	Probable Sarbecovirus
-	-	+	Negativo a Sarbecovirus y SARS-CoV-2
-	-	-	No Adecuado
-	+	+	Repetir / Enviar al InDRE

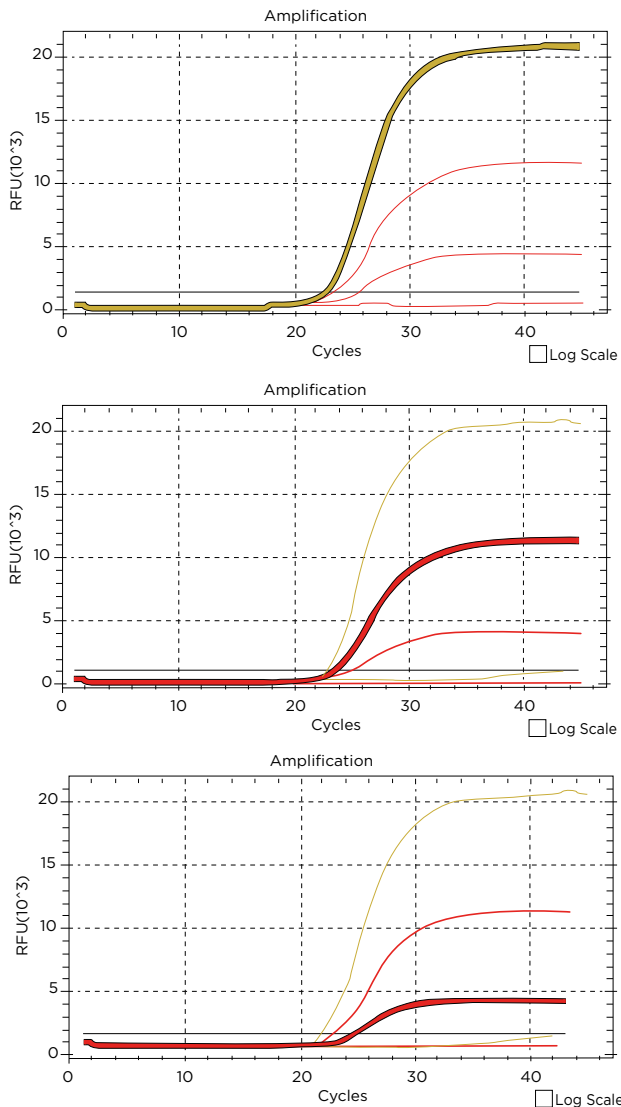


Imagen 2. "Curvas de amplificación de los genes RdRp, E y N de SARS-CoV2, en un termociclador BioRad CFX96, en un caso positivo. Se interpreta el CT (Cycle Threshold) donde inicia la curva"

Además, de la recomendación de la fase analítica de la prueba molecular, el InDRE definió toda una estandarización, desde la toma de la muestra (fase preanalítica) hasta el análisis e interpretación de resultados, (fase postanalítica), incluyendo recomendar procesos de extracción de ácidos nucleicos ya sea manuales o automatizados (también fase preanalítica)

Los laboratorios de Biología molecular validados por el InDRE a nivel nacional, debemos realizar este protocolo completo, así como llevar a cabo el análisis de las curvas de amplificación de los tres genes, interpretando el resultado de acuerdo a lo ya enunciado.

Además de cumplir con las disposiciones de supervisión y control, así como verificación de resultados positivos enviando las muestras que se requieran confirmar de acuerdo a lo establecido.

La prueba molecular, por tanto, nos indica la presencia del virus en las vías respiratorias del paciente, por lo que correlacionando con el paciente que lo presenta, establece y confirma el diagnóstico de detección positiva del virus de SARS-CoV-2.

Actualmente, con base en las publicaciones previas y posteriores, se ha ampliado la información de la prueba molecular, calculando el número de copias de los genes de los virus estudiados en protocolo Charité Berlin, mediante la elaboración de curvas estandarizadas, estimando la carga viral a partir de las CT (grado de fluorescencia en la que inicia la amplificación del gen durante el proceso de la prueba), más específicamente del gen RdRP y del gen E.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA SARS COV-2

Para la práctica clínica es primordial considerar las pruebas diagnósticas que se disponen, es importante saber en cuál etapa de la enfermedad se encuentra el paciente, la velocidad e intensidad con la que se ha desarrollado una respuesta inmune y cuáles tipos de anticuerpos son los que se están generando (IgG o IgM). En el siguiente esquema se señala lo anteriormente enunciado:

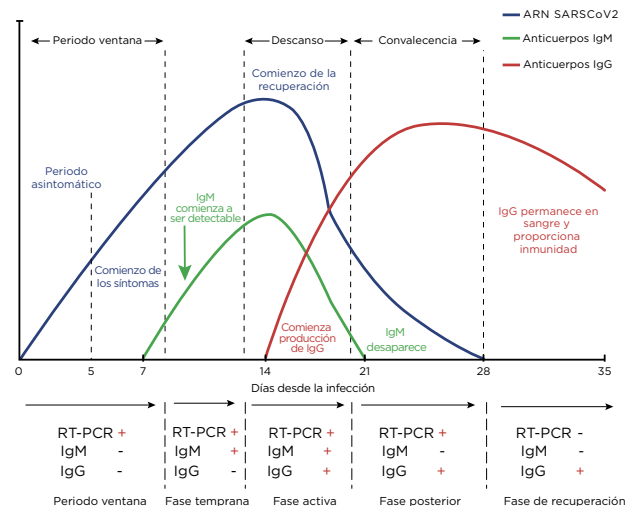


Imagen 3. "Desarrollo de la respuesta inmune ante el SARS-CoV-2"

Respecto a este punto la detección de anticuerpos, los métodos que examinan por separado IgM e IgG en suero pueden ayudar a abordar mejor estas necesidades y facilitar la interpretación clínica a diferencia de los métodos que determinan los anticuerpos totales. Correlacionando con los genes del virus CoV2, los reactivos contra IgG identifican los anticuerpos en su mayoría dirigidos contra el Gen N del SARS COV2, como el reactivo de quimioluminiscencia marca Abbott, el primero en su naturaleza, autorizado por COFEPRIS, la entidad regulatoria de nuestro país.

La determinación por métodos inmunológicos como la ELISA y otros métodos más sensibles y específicos en equipos automatizados y estandarizados como la, Quimioluminiscencia, Electroquimioluminiscencia y otros, es más recomendable que la detección de los anticuerpos a través de las pruebas rápidas, porque los reactivos que se emplean han sido validados de acuerdo a lineamientos de instituciones internacionales como CLSI, donde se estableció la imprecisión (Coeficiente de variación) de cada lote de reactivo, utilizando materiales de control de calidad de la misma naturaleza de la muestra biológica donde se determinarán dichos anticuerpos (suero o plasma).

Con base en el siguiente cronograma de evolución de la infección y su detección de acuerdo al momento de evolución del caso sospechoso, la entidad regulatoria federal de nuestro país ha establecido la interpretación siguiente de las pruebas de detección de anticuerpos IgG e IgM contra SARS CoV2.

COFEPRIS ha establecido como INTERPRETACION de la Prueba

Tabla 2. "Tabla de interpretación de resultados para SARS-CoV-2 por métodos serológicos"

Anticuerpo	Interpretación
IgM - / IgG -	No hay evidencia de infección por SARS-CoV2
IgM + / IgG-	Probable infección reciente aun sin anticuerpos protectores
IgM + / IgG+	Probable infección reciente con anticuerpos protectores en desarrollo
IgM - / IgG+	Probable infección pasada con anticuerpos protectores

Positiva para anticuerpos contra SARS CoV2 que:

1. La presencia de anticuerpos IgG sugiere que el sujeto ha sido expuesto al virus y ha desarrollado una respuesta inmune, típicamente esto ocurre dos semanas después de la exposición y expresión clínica de la enfermedad. NO determina en forma

SARS-CoV-2 CONTROL AMPLIRUN® Y AMPLIRUN® TOTAL

AMPLIRUN® SARS-CoV-2 RNA CONTROL

Diseñado para validar y controlar el proceso del **proceso de amplificación**, contiene RNA purificado de SARS-CoV-2 para la determinación del COVID-19 por el método de PCR.

- Genoma microbiano completo cuantificado
- Permite realizar la amplificación de cualquier fragmento del genoma
- Rango de concentración: 12.500-20.000 copias/μl determinado por qPCR
- Válido para cualquier plataforma (PCR Real-Time y PCR convencional)
- No contiene material infeccioso
- Presentación liofilizada
- Incluye un vial de resuspensión con agua de grado molecular



AMPLIRUN® TOTAL SARS-CoV-2 CONTROL

Diseñado para validar y controlar **el proceso completo** para el diagnóstico del COVID-19 por el método de PCR.

- Virus completo y no infeccioso, con certificado de inactivación
- Contiene todo el genoma y es compatible con cualquier análisis molecular
- Permite controlar el proceso completo: extracción, amplificación y detección
- Resultados a una concentración clínica significativa
- Control liofilizado para garantizarla estabilidad y evitar la manipulación



categoría que ya no se tiene riesgo de contraer la enfermedad

- La presencia de anticuerpos IgM indica que el sujeto ha sido expuesto al virus y sugiere que el contacto ha ocurrido en las dos semanas anteriores al día de la toma de la muestra
- La presencia de anticuerpos IgG e IgM en forma simultánea, indica que la enfermedad está pasando su forma o etapa aguda. ⁽¹¹⁾

ESTRATEGIA COMBINADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SARS COV2: PRUEBA PCR Y DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

El significado clínico combinando los dos tipos de pruebas (molecular por PCR y de serología de anticuerpos) es el esquematizado en la tabla anexa:

Con el tiempo transcurrido de esta pandemia, se han encontrado

Tabla 3. "Tabla de interpretación de resultados para SARS-CoV-2 por métodos serológicos"

PCR	IgM	IgG	Diagnóstico (Significado clínico)
-	-	-	Negativo
+	-	-	Fase inicial o precoz de la infección
+	+	-	Fase aguda o temprana de la infección
+	+	+	Fase activa de la infección
+	-	+	Fase avanzada o final de la infección
-	-	+	Fase de resolución de la infección (infección pasada)
-	+	-	Fase temprana con falso negativo de PCR
-	+	-	Enfermedad en evolución. PCR de confirmación

muchos comportamientos heterogéneos en cuanto a la magnitud de la respuesta inmune de producción de anticuerpos IgG específicos contra SARS-CoV2, observando que los niveles de anticuerpos de acuerdo al tipo de paciente, tipo y severidad de la infección cursada, tienen distintos títulos y la duración en el tiempo de los mismos, es muy variable. Concluyéndose que no es posible asegurar que la producción de anticuerpos IgG es permanente.

Debido a la amplia difusión de las pruebas serológicas para escenarios como el retorno a la vida laboral o escolar, así como para el estudio en pacientes convalecientes de la infección pulmonar con la finalidad de obtener su plasma (protocolos de plasma convaleciente) para transfundir a pacientes con infección aguda y coadyuvar en su recuperación, han tomado relevancia enorme por lo que se deberá ir acumulando experiencia para poder utilizarlas en los escenarios clínicos preventivos y asistenciales donde se requiera conocer el estado de las personas en relación a su entorno.

PRUEBAS RÁPIDAS PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS SARS COV2

Están disponibles en forma de dispositivos individuales para realizar en sangre o suero obtenido por centrifugación, basados en el método de inmunocromatografía lateral. Son los denominados kits rápidos. Tienen la ventaja de la rapidez y facilidad tanto de obtención de muestra como de uso. No requieren personal especializado, ni para la extracción ni para la realización. Determinan IgG, IgM o ambos.

Podrían ser utilizados en servicios de atención primaria, tamizaje o en áreas de urgencias hospitalarias. Hay diferentes tipos de kits rápidos, según detecten IgG e IgM conjunta o separadamente y la sensibilidad y especificidad varían según la casa comercial. No existen estudios comparativos entre los diferentes reactivos comerciales.

La sensibilidad y especificidad es baja por lo que no son recomendables realizar como estudio de diagnóstico de Infección por SARS-CoV2.

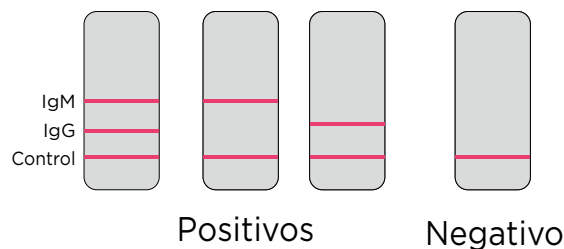


Imagen 4. "Posibles resultados obtenidos a partir de pruebas rápidas"

Esquema para interpretación de anticuerpos IgM e IgG contra SARS CoV2 en dispositivos tipo prueba rápida basado en inmunocromatografía lateral.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que las pruebas de laboratorio para SARS CoV2, moleculares y serológicas para identificar anticuerpos, se complementan para coadyuvar a que el médico no solo establezca el diagnóstico de la infección viral, sino la etapa clínica que cursa cada paciente.

Sea una persona asintomática o un caso sospechoso, el significado clínico dependerá de la adecuada valoración de médicos con experiencia, sin olvidar que la definición operativa de caso sospechoso debe cumplirse para dar valor a las pruebas, tanto la molecular PCR en tiempo real como las determinaciones de los anticuerpos.

Tomando en cuenta la historia natural de la infección, el dato clínico más relevante para interpretar las pruebas son los días de evolución de los síntomas, por lo que el interrogatorio debe ser muy preciso al respecto; los médicos deben contar también con la experiencia para interpretar otros estudios coadyuvantes como son la oximetría y los estudios de imagen desde la Radiografía simple de tórax o la Tomografía pulmonar, para integrar su diagnóstico.

No debemos olvidar como profesionales de laboratorio, que las condiciones preanalíticas son muy importantes en la toma de la muestra, como en toda prueba o estudio de laboratorio. En etapa preanalítica debe estandarizarse la toma de hisopado nasofaríngeo, así como el hisopo y el medio de transporte viral deben ser los recomendados por los estándares nacionales y mundiales. Los controles de calidad en todas las etapas de los procesos de extracción y de realización de PCR, así como la unificación en el análisis e interpretación por profesionales en biología molecular que hayan adquirido la experiencia derivada de esta pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- (CENAM), C. N., & (EMA), E. M. (Abril de 2008). Guía para la validación y la 1. Hui, DSC and Zumla, A. Severe Acute Respiratory Syndrome - Historical, Epidemiologic; and Clinical Features. [book auth.] HW Boucher, A Zumla and DSC Hui. Emerging and Re-emerging Infectious Diseases - Clinics Review Articles. Philadelphia : Elsevier, 2019, pp. 869-889.
- 2.- Drosten, C, et al. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. Trends Mol Med. 2003; Vol. 9, pp. 325-7.
- 3.-El, Azhar, et al. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). [book auth.] Boucher HW, Zumla A and DSC Hui. Emerging and Re-emerging Infectious Diseases - Clinics Review Articles. Philadelphia : Elsevier, 2019, pp. 891-905.
- 4.- de Wit, E, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2016; Vol. 14, pp. 523-524.
- 5.- R, Hilgenfeld and M, Peiris. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. Antiviral Res. 2013; Vol. 100, pp. 286-95.
- 6.- World Health Organization. Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection - Interim guidance. WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.1. [Online] January 17, 2020. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratory-diagnostics-for-novel-coronavirus>.
- 7.- GISAID. Newly discovered betacoronavirus, Wuhan 2019-2020. GISAID EpiFlu - Global Initiative on Sharing All Influenza Data. [Online] January 2020. <https://platform.gisaid.org/epi3/frontend#414223>.
- 8.- <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf>

IMMUCOR®

Transfundir | Trasplantar | Transformar una vida

Neo Iris

Proporciona la máxima productividad y mayor rendimiento de su categoría, dotando a su laboratorio de una notable flexibilidad.

NEO Iris automatización de alto rendimiento para **inmunohematología, tecnología en microplaca y fase sólida Capture.**

Ideal para grandes volúmenes de procesamiento en laboratorios hospitalarios, laboratorios clínicos y bancos de sangre.

Distintos módulos que pueden pipetear, incubar, centrifugar y leer de forma simultánea para maximizar la eficiencia.

Un amplio menú de pruebas para pacientes y donadores.



Uso de Plasma Convaleciente como opción Terapéutica para COVID-19

Dra. Dalila Alvarado Navarro, QCBEH. Rosario Salazar Riojas, Dr. David Gómez-Almaguer
Departamento de Hematología del Hospital Universitario, NL Monterrey



A finales del año 2019 se observaron brotes de neumonía de origen desconocido, posteriormente dicha identidad se le nombró enfermedad por coronavirus (COVID-19) ya que el patógeno identificado se denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Este agente ha demostrado ser un problema de salud pública mundial al ser potencialmente mortal, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia.¹

Los coronavirus (CoVs) pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae* de la familia de *Coronaviridae*. El genoma de COVID-19 es un RNA de sentido positivo monocatenario, en el análisis de secuencia muestra una estructura genómica típica de coronavirus que pertenece al grupo de β -coronavirus, dentro de los que están incluidos síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV) y síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV).²

Existen similitudes en los brotes por SARS, MERS y SARS-CoV-2; ya que fueron transmitidos zoonóticamente de un nuevo coronavirus, comúnmente presentan fiebre y tos, por lo que están asociados a resultados clínicos letales en edad avanzada y comorbilidades.³

Durante el mes de agosto del presente año, la OMS registró más de 1.8 millones de casos nuevos de COVID-19 y 39 000 defunciones. Para agosto del 2020 en México el reporte de casos acumulados es de 511 369 con 55 908 defunciones.⁴

El diagnóstico de COVID-19 requiere la detección de RNA viral de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) a partir de hisopado nasofaríngeo. La eliminación del RNA viral, medida indirectamente por los valores de umbral del ciclo RT-PCR, es mayor en el momento del inicio de los síntomas y disminuye en el transcurso de varios días a semanas.⁵

Actualmente se han propuesto diversas opciones terapéuticas como: cloroquina, que es una 9-aminoquinolina que además de su efecto antipalúdico interfiere con la enzima convertidora de angiotensina² (ACE2), siendo uno de los sitios de unión a la superficie celular para la proteína S del SARS-CoV-2; uso de esteroides (metilprednisolona/dexametasona); antivirales de amplio espectro como: análogos de nucleósidos (lopinavir/ritonavir), inhibidores de la neuraminidasa (remdesivir, péptido EK1, arbidol), inhibidores de la síntesis de RNA (TDF, 3TC). Sin embargo, la eficacia y seguridad de estas drogas aún se desconoce.²⁵ Por otro lado, se ha evaluado la efectividad de diferentes vacunas vectorizadas de adenovirus que codifica para la proteína S.6 Sin embargo, hasta la fecha no están disponibles para uso poblacional masivo.

El uso de plasma convaleciente ha sido aprobado por la FDA sólo para aplicaciones de emergencia en pacientes críticamente enfermos por COVID-19, ya que no existe un tratamiento específico.⁷ Es un tratamiento en investigación que se está explorando para COVID-19 el cual consiste en la administración pasiva de anticuerpos. Asumiendo que el plasma de pacientes recuperados de infección por COVID-19 contiene anticuerpos contra SARS-CoV-2, el cual pudiera ser efectivo contra la infección, por medio de neutralización viral, y otros mecanismos que pueden ser posibles como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.⁸

Actualmente se está empleando la transfusión de plasma convaleciente de COVID-19 para pacientes críticamente enfermos. En diversos estudios se ha puesto en evidencia: mejoría clínica, disminución en la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), tiempo de alta hospitalaria, disminución en la carga viral entre otros.⁹ Hasta la fecha los eventos adversos reportados en pacientes que recibieron plasma convaleciente son: fiebre y shock anafiláctico severo (unidad procedente de donante con antecedentes de embarazo)⁹, además prevalecen los riesgos conocidos para la transfusión de cualquier unidad de plasma: reacción febril, reacción alérgica, lesión pulmonar aguda, sobrecarga circulatoria, transmisión de agentes infecciosos, entre otros. Se desconocen los riesgos potenciales adicionales de la transfusión de plasma convaleciente de SARS-CoV-2, sin embargo, es posible que podría desencadenar una respuesta inflamatoria.¹⁰

El plasma convaleciente debe de obtenerse del paciente recuperado con un resultado de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) negativo para COVID-19, que se encuentre asintomático durante 14 días después de su recuperación y con presencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2, además de los criterios de selección del donador que se encuentran establecidos en la NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes sanguíneos con fines terapéuticos.¹¹ Adicionalmente se recomienda que los donantes no cuenten con antecedentes de alo inmunización y de ser así se requiere la ausencia de anticuerpos anti-HLA. Otro aspecto a tomar en cuenta para garantizar la seguridad transfusional es la inactivación de patógenos, sin embargo; no se encuentra disponible en todos los centros.⁷ La opción ideal para la colecta de plasma es por medio de aféresis, debido a: mayores volúmenes colectados en una sola sesión, la posibilidad de donaciones más frecuentes y la ausencia de impacto en la hemoglobina del donante debido a la re infusión de eritrocitos.¹² Las condiciones de almacenamiento, transporte y manejo son las establecidas para el manejo de productos de plasma.¹¹ Considerando que es un protocolo de uso experimental, la temperatura de almacenamiento y vigencia del plasma convaleciente es -25°C o inferior durante un año. Es necesario que cada uno de los centros hospitalarios establezca criterios para la liberación de componentes sanguíneos para uso experimental, así como la dosis a transfundir.⁷

Hasta la fecha existen más de 47 estudios en curso que evalúan la utilidad del plasma convaleciente para SARS-CoV-2.⁹ Actualmente el departamento de Infectología en colaboración con el servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" están llevando a cabo un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego, fase II en el que se evalúa la eficacia y seguridad de plasma convaleciente en sujetos con neumonía por SARS-CoV-2.



BIBLIOGRAFÍA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-490. doi:10.1002/jmv.25707
3. Z W, JM M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
4. Coronavirus Disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update 1. World Heal Organ. 2020;Publish Ah. doi:10.1097/jcn.0000000000000710
5. (CDC) C for DC and P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) Clinical Presentation. Clin care. Published online 2020:1-9. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
6. KORANG SK, Juul S, Nielsen EE, et al. Vaccines to prevent COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING VACCINE Project). *Res Sq*. Published online 2020:1-27. doi:10.21203/rs.3.rs-39521/v1
7. FDA. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Guidance for Industry. Food Drug Adm. 2020; (April)<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
8. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545-1548. doi:10.1172/JCI138003
9. Valk S, Piechotta V, Kl C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *CochraneLibrary*. Published online 2020. doi:10.1002/14651858.CD013600. www.cochranelibrary.com
10. Dean CL, Hooper JW, Dye JM, et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges. *Transfusion*. 2020;60(5):1024-1031. doi:10.1111/trf.15739
11. Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea en colaboración con la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Lineamiento técnico para protocolos de investigación relacionados al uso terapéutico de plasma proveniente de donadores convalecientes de COVID-19 secundaria a infección por SARS-CoV-2. 2020;01(195):1-6. <https://www.gob.mx/cnts/documentos/recomendaciones-de-abordaje-para-atender-la->
12. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016;14(2):152-157. doi:10.2450/2015.0131-15

Día Mundial del Donante Voluntario

14 de junio



Yo doné
Grupo LICON

El día mundial del donante se celebra anualmente el 14 de junio, el objetivo de este evento es agradecer a los donantes voluntarios no remunerados por un regalo que permite salvar vidas y a la vez para concientizar a toda la población del gran impacto que genera esta gran labor altruista y la necesidad de disponer sangre segura para los tratamientos e intervenciones urgentes, así como tratar a heridos durante las emergencias de todo tipo, permitiendo aumentar la esperanza y calidad de vida de los pacientes. El acceso a la sangre segura sigue siendo un privilegio de unos pocos y la única forma de asegurar este suministro es mediante donaciones regulares no remuneradas. En esta ocasión la celebración tuvo un tono atípico de acuerdo a lo que estábamos acostumbrados en años anteriores debido a la pandemia que nos aqueja a toda la población mundial.

Aunque hubo actividad en los bancos de sangre la intención del día mundial del donador sigue siendo más importante que nunca, este año la Organización Mundial de la salud OMS organizó una campaña mundial virtual, el título fue "La Sangre Segura Salva Vidas" y el lema "Dona Sangre para que el Mundo sea un lugar más Saludable". Paraguay fue la sede de esta celebración y el Dr. Luis Roberto Escoto, representante de la OPS/OMS en dicho país, hizo un llamado a la acción, para que los gobiernos y las autoridades de salud de todo el mundo puedan proporcionar los recursos adecuados, asimismo expresó que no debemos permitir que la actual pandemia afecte las donaciones voluntarias y las reservas de sangre. Por su parte la Dra. Elsi Vargas, Directora del centro Paraguayo de Servicio de Sangre, exhortó a la población a donar con la frase "Si va a salir de su casa, que sea para salvar una vida, donando sangre. así mismo la directora de la OPS, Carissa F. Etienne, dio un mensaje diciendo: "la sangre más segura proviene de la donación voluntaria no remunerada de personas como usted y yo. La donación es un acto de solidaridad y altruismo, que el mundo necesita ahora más que nunca en el contexto de la pandemia de COVID-19".



En nuestro país el Dr. Jorge Enrique Trejo Gómora director general del CNTS, afirmó que desde el inicio de la emergencia sanitaria por el COVID-19, el flujo de donantes en los bancos de sangre de México ha disminuido del 63 al 85 por ciento para los meses de abril a junio del 2020, comparado con los mismos meses del 2019, cuando se registraban 140 mil donantes efectivos en promedio por mes, por lo que las autoridades sanitarias iniciaron una campaña para promover esta práctica y de esta manera poder salvar las vidas de los pacientes que sufren afecciones distintas al coronavirus. La participación de los laboratorios y bancos de sangre de todos los centros del país trabajaron en conjunto para ayudar a orientar y apoyar en esta gran labor altruista, por otro lado aseguró que a pesar de que las condiciones han sido severas y las tasas de donación voluntaria han bajado significativamente, se ha garantizado la respuesta a las demandas de transfusión sanguínea, lo cual ha permitido hasta el momento el acceso a transfusión en todos los hospitales del país.

Una de las principales tareas de los bancos ha sido reforzar sus medidas de sanidad y protocolos de atención, capacitando a sus colaboradores en el uso y manejo del equipo de protección personal, desinfectando constantemente sus instalaciones para atender a un máximo de 6 donadores al mismo tiempo atendidos mediante un sistema de citas, etc. Además de los protocolos de atención, se implementaron más medidas de escrutinio como: No haber estado enfermo de vías respiratorias en los últimos 15 días y no haber convivido con alguien enfermo de vías respiratorias o COVID 19.

El gran reto de los centros de colecta es asegurar la seguridad para los donadores y concientizar a la población de la gran necesidad que se tiene de recolectar sangre para poder abastecer a quien más lo necesite.

Back to the future

¿Cómo regresar a la nueva normalidad?

Mtro. Yacof Chabán – CEO, Dharma Consulting México

La hora de regresar a nuestras labores cotidianas “parece” cada vez más cercana, aunque no necesariamente porque ya sea seguro y saludable hacerlo. Para algunos llegó desde el momento en que el semáforo epidemiológico cambió de Rojo a Naranja, para otros llegará cuando finalmente el color sea verde y para muchos más, independientemente del color, de las recomendaciones o de las estadísticas, la necesidad ya los ha obligado, o tarde que temprano lo hará, a salir de sus casas y adaptarse a la “nueva normalidad”.

Independientemente del ámbito en el que lo queramos analizar: laboral, educativo, gubernamental o social, la pandemia trajo consigo elementos que no se irán fácilmente y que debemos aprender a manejar para no quedarnos estancados en el “así siempre lo hemos hecho” y que podamos aceptar los aprendizajes que la pandemia nos trajo para evolucionar hacia un “me cuido yo, para cuidarte a ti”.

1) Códigos de conducta social

El primer gran cambio que llegó para quedarse es la Sana Distancia, con el apellido que queramos ponerle: Cubrebocas, gel antibacterial, desinfectante, 1.5 metros de distancia, etc. Si queremos -convivir- sanamente con la gente que nos rodea en nuestros trabajos, en las escuelas y en nuestros lugares de entretenimiento, deberemos asimilar y aceptar que las normas sociales y códigos de conducta han cambiado, no usar un cubrebocas será símbolo de arrogancia, desinterés y falta de cortesía, la higiene personal, del hogar y de nuestras oficinas se convertirán en un estándar básico cómo en su momento lo fue el servicio al cliente o la calidad.

2) Un acercamiento más auténtico hacia la tecnología

En el gobierno, en la academia y en lo laboral todos pensábamos que dominábamos el trabajo y el aprendizaje a distancia, ya había muchos cursos desarrollados, ya existían muchas plataformas y sin embargo el sufrir un cambio revolucionario o radical – usando conceptos del cambio organizacional – nos dimos cuenta qué tan lejos nos encontrábamos de estar listos para el trabajo y la enseñanza a distancia. Como en todo, el trabajo en equipo, la resiliencia y la adaptación al cambio les permitieron a algunas organizaciones rápidamente acondicionar sus procesos y servicios para continuar siendo vigentes.

3) Estándares de seguridad industrial

La nueva normalidad traerá sin lugar a duda nuevas exigencias industriales para casi todos los sectores. La industria del entretenimiento presencial tendrá que reinventarse, el transporte se verá obligado a reevaluar costos, espacios y esquemas de negocio, los negocios de hospitalidad, alimentos y servicios deberán adaptar nuevas políticas si desean brindar a sus clientes lo que antes era un valor agregado y ahora se ha vuelto una obligación sanitaria. Y todas las industrias en general deberán crear nuevos protocolos laborales para el desempeño y seguridad de sus colaboradores dentro y fuera de sus instalaciones.

4) Revalorización de lo importante y lo necesario

Por último, y para mí uno de los cambios más importantes que nos regaló esta pandemia, todos como sociedad viviremos un proceso de replanteamiento de qué es lo importante, lo necesario y aquello a lo que queremos invertirle nuestro tiempo y nuestros recursos. La

cuarentena nos acercó a la familia que teníamos archivada en casa, nos sacudió el concepto de productividad organizacional quitándonos paradigmas de que el trabajo desde casa no es efectivo y, por último, al cambiar nuestras rutinas y monotonías nos hizo reflexionar si el camino personal que habíamos decidido tomar era en verdad aquél que nos brinda satisfacción y felicidad.

Si el Delorean del Doc y Marty McFly hubiese viajado 5 años más en el futuro y no se hubiera quedado en el 21 de octubre de 2015, seguramente se habrían sorprendido mucho de ver una sociedad completamente distanciada, con placas de acrílico en cada caseta, carro, o ventanilla de interacción entre personas. Sin embargo, Doc, en su cómica, pero brillante forma de ver la vida, seguramente habría entendido que esta es la nueva forma para conservar nuestro equilibrio, que tal vez “a la mala” la naturaleza nos está dando una lección, y que ni él ni Marty deben tocar nada para que las cosas sigan su rumbo.

Estoy seguro de que muchas de las personas que están leyendo este artículo en este momento, han sido afectadas de alguna forma u otra por la pandemia. Desde “sustos” incontables por creer que teníamos el virus, problemas económicos familiares, estrés, ansiedad o depresión, hasta el hecho más lamentable de haber perdido algún ser querido.

En mi opinión, ninguna de estas situaciones debe “malvenderse” como una oportunidad usando una visión optimista fuera de la realidad; para mí, la pandemia es y ha sido un hecho triste, doloroso y difícil. Sin embargo, hay algo que sí me da tranquilidad y no va de querer ver el vaso medio lleno, más bien va de valores, de resiliencia, de esperanza y de fe.

Conozco los valores que tenemos como mexicanos y sé que somos perseverantes y solidarios cuando así nos lo proponemos, tengo esperanza y fe de que pronto se encontrará una vacuna que nos permita salir con más confianza a la calle y fortalecer nuestros centros de salud para atender a los pacientes en necesidad. Y, por último, soy un ferviente creyente de que la resiliencia, esta capacidad de levantarse más fuerte de la adversidad, se puede trabajar dentro de cada uno de nosotros y usarla como herramienta para salir adelante.

En Dharma nos dedicamos a elevar la productividad y satisfacción de los colaboradores en las organizaciones. Hoy más que nunca, los cambios y la capacidad para adaptarnos a ellos juegan un rol fundamental para el éxito de un negocio. **¿Están preparados en tu organización y tu familia para la nueva normalidad?**





Perfil genético para el diagnóstico de Hemofilias

Emplea la metodología en Biología Molecular que permite diagnosticar las hemofilias tipo A y tipo B, así mismo complementa el diagnóstico de las pruebas de escrutinio de la hemostasia: TP, TTPa, Fibrinógeno, FVIII, FIX y FvW.

Hemofilia A:

- Secuenciación completa por el método de Sanger para el gen F8.
- Permite la detección de la inversión en el intrón 22 por el método de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).
- Determinación de portadoras de mutaciones específicas de sentido erróneo en el gen F8

Hemofilia B:

- Incluye la secuenciación completa Sanger del gen F9.

Contamos con profesionales que te llevarán de la mano para el mejor diagnóstico genético

Para más información sobre esta prueba

 limogen.com.mx
 (55) 5362 0299
 : limogen



Tiempo de Entrega: 35 días



Tipo de Muestra: Sangre con EDTA



Tecnología: 1. Secuenciación completa Sanger
2. Análisis MLPA

Una empresa de
**GRUPO
LICON**

Factores de Coagulación y Genética de la Hemostasia

Dr. Arsonval Lamounier Jr., Universidad de La Coruña, España.



Las deficiencias de los factores de la coagulación son un grupo de enfermedades genéticas que se caracterizan por la predisposición del individuo a sufrir sangrados leves (hemorragias gingivales y nasales, sangrados menstruales excesivos, hematomas) o hemorragias mayores (como accidente vascular encefálico hemorrágico o hemorragia de difícil control tras una cirugía). Estas manifestaciones clínicas conducen a un deterioro significativo de la calidad de vida del individuo afectado, lo que puede requerir la necesidad de ingresos hospitalarios recurrentes o incluso resultar en muerte. El diagnóstico precoz y asertivo es fundamental para el control de estas enfermedades, y la investigación genética ocupa un espacio de creciente protagonismo en la práctica diaria en clínicas y hospitales.

La hemofilia es la deficiencia de factor de coagulación más conocida popularmente, ya que su existencia fue clásicamente conocida por la Reina Victoria I de Inglaterra, portadora de una mutación genética que se ha transmitido a muchos de sus descendientes. Quizás por ello, la hemofilia es hoy en día una de las enfermedades genéticas más estudiadas a nivel mundial, dando lugar a una serie de aplicaciones clínicas accesibles a médicos y pacientes afectados. Existe la hemofilia A, que es causada por variantes genéticas en el gen F8 y la hemofilia B en el gen F9, produciendo una reducción en los niveles de factores VIII y IX de coagulación sanguínea, respectivamente. Es una enfermedad con un patrón de herencia ligado al cromosoma X, afectando de forma más severa a los varones.

De acuerdo con la última directriz de la World Federation of Hemophilia de 2020, la investigación genética debe ofrecerse a todos los pacientes con esta sospecha diagnóstica. La aplicación de la genética tiene un papel fundamental en el cribado familiar y la identificación precoz de los familiares en riesgo, incluida la detección de mujeres portadoras asintomáticas. El consejo genético es fundamental para estos pacientes, con posibilidades de orientación sobre el diagnóstico prenatal y preimplantacional. Otra aplicación de la genética en hemofilia es permitir la confirmación diagnóstica en casos de incertidumbre, incluido el diagnóstico diferencial con otras causas que conduzcan a una reducción de los factores VIII o IX en sangre. Las pruebas genéticas también han permitido identificar mutaciones más asociadas con el desarrollo de inhibidores, una complicación grave durante el tratamiento de la hemofilia. Además, actualmente el uso de la terapia génica es una realidad en varios centros de referencia en países desarrollados, sin embargo, será todavía necesario evaluar el seguimiento de estos pacientes a través de ensayos clínicos y registros.

Los diferentes tipos de mutación genética se han relacionado con la gravedad de la hemofilia. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo han mostrado una alta prevalencia de deleciones, duplicaciones y otros reordenamientos estructurales entre las mutaciones que causan esta enfermedad, siendo que estas se asocian con déficits más severos del factor de coagulación. De hecho, una sola mutación, la inversión del intrón 22, es responsable del 45% de los casos de hemofilia A y se recomienda la investigación de esta mutación específica como primera solicitud en pacientes varones con formas graves de hemofilia A (F8). Esta prueba se realiza mediante el método PCR, de forma rápida y económica.

En otros casos de hemofilia A y en pacientes con sospecha de hemofilia B, la primera prueba solicitada es la secuenciación completa de los respectivos genes asociados. El crecimiento de la secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing, por sus siglas en inglés NGS) en los últimos años, ha permitido avances significativos en este análisis. Dada la relevancia de las deleciones/duplicaciones en estos genes, la secuenciación mediante NGS es importante porque permite el análisis de variaciones en el número de copias (Copy Number Variations, por

sus siglas en inglés CNV) y descarta la necesidad de que el médico solicite pruebas genéticas por otros métodos, lo que haría la investigación más larga y costosa. En nuestro laboratorio también realizamos la secuenciación completa de todos los intrones del gen F8, permitiendo la detección de variantes intrónicas profundas, mecanismo patológico ya descrito en este gen. Las pruebas genéticas identifican una variante causal en más del 97% de los pacientes con hemofilia cuando se siguen estas directrices. En pacientes con pruebas genéticas negativas, se recomienda aplicar un panel genético de NGS hemofilia-like para analizar genes asociados con otras enfermedades que pueden mimetizar la hemofilia: como la enfermedad de von Willebrand tipo 2N (gen VWF), la deficiencia combinada de factor V y VIII (genes LMAN1 y MCFD2), entre otros.

Por tanto, el laboratorio debe proporcionar al médico y a los pacientes un catálogo completo para la investigación genética de la hemofilia, con pruebas que incluyan la secuenciación completa por NGS de los genes asociados, análisis de CNV, opciones de paneles para diagnóstico diferencial y otras pruebas genéticas por PCR o MLPA.

Otras deficiencias de factores de coagulación

Las variantes genéticas que afectan a otros genes que codifican factores de coagulación pueden causar otras enfermedades con síntomas similares a la hemofilia. El diagnóstico de las deficiencias de los factores de coagulación se realiza mediante la analítica de un factor específico; no obstante, las pruebas genéticas han mostrado relevancia en el manejo hemostático de estos pacientes y familiares.

Se destaca la enfermedad de von Willebrand, que es una patología relativamente frecuente, con una prevalencia de 1/100 en la población general. El diagnóstico no se establece en muchos casos debido principalmente a la presencia de sangrados menores que no afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la expresión de la enfermedad tiende a empeorar con el avance de la edad, presentando los ancianos mayor propensión a complicaciones hemorrágicas. El estudio genético contribuye a la confirmación del subtipo de enfermedad de von Willebrand, lo que tiene consecuencias para el manejo clínico y también para el consejo genético de las familias, ya que se describen casos tanto con patrón de herencia autosómico dominante como con patrón recesivo.

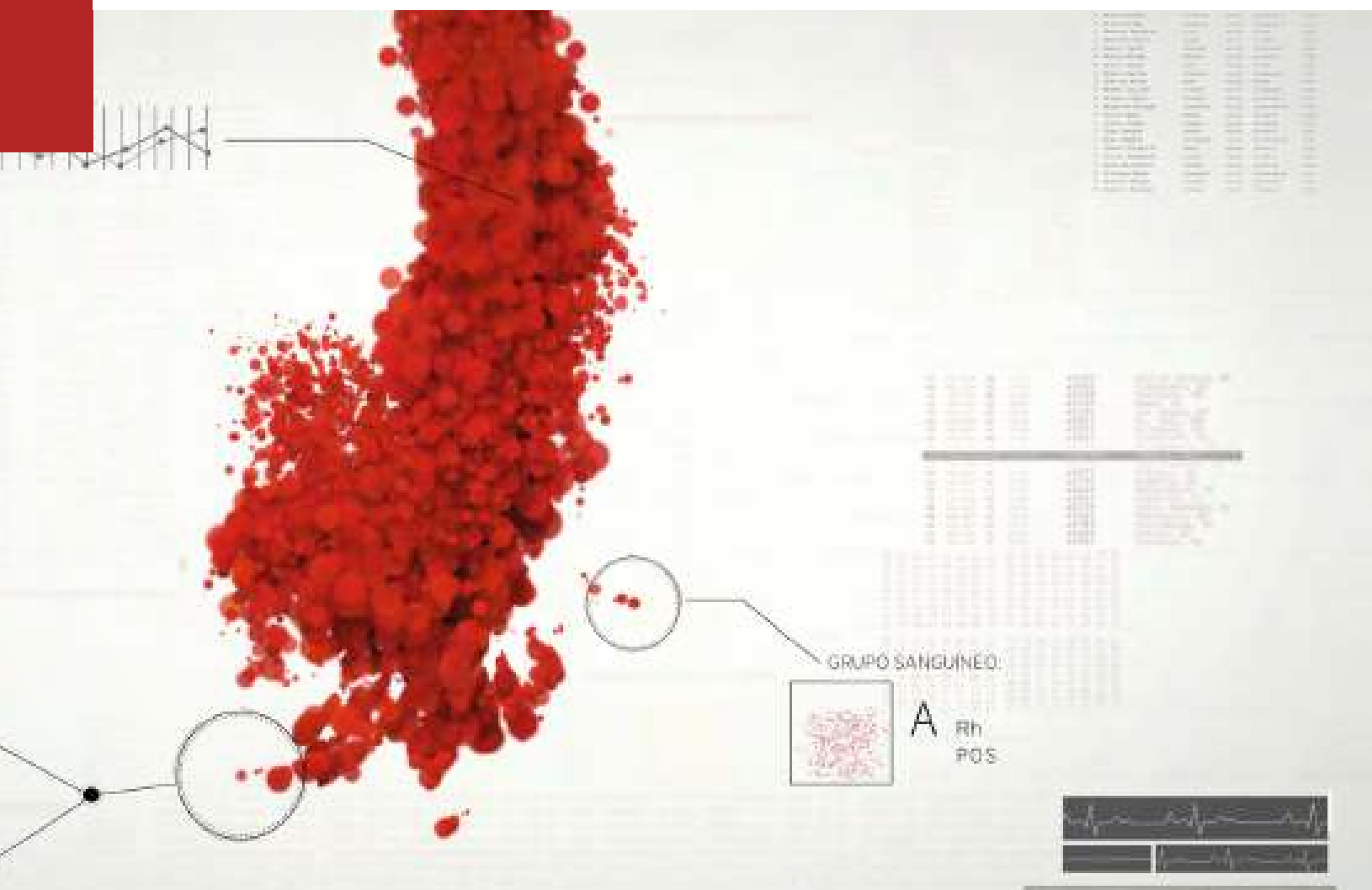
Otras deficiencias de factores de coagulación son más raras, como las deficiencias de factores V, VII, VIII, X, XI, XII, entre otras. Aunque raras, estas enfermedades constituyen un grupo de importante relevancia clínica, siendo la deficiencia de factor XI, por ejemplo, la segunda causa más común de sangrado menstrual anormal en mujeres. La dificultad del diagnóstico en estos casos está relacionada con la escasa disponibilidad de laboratorios hematológicos especializados en abordar estos factores. En este contexto, el uso de paneles genéticos NGS ha sido aputando en la literatura como una poderosa herramienta para el diagnóstico de estas enfermedades raras, ya que permite la investigación de múltiples etiologías raras en una única prueba diagnóstica. Nuestro panel NGS para estas enfermedades analiza 25 genes que codifican los factores de la coagulación. La aplicación de la genética en estas enfermedades raras es similar a la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand: confirmación etiológica, diagnóstico diferencial, screening familiar y consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Srivastava A et al. *Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia.* 2013 Jan;19(1):e1-47.
- 2) Simeoni I et al. *A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. Blood.* 2016 Jun 9;127(23):2791-803.

Importancia de la implementación y seguimiento de un Programa de Evaluación Externa en Inmunohematología

QBP Ma. Luisa Tavira Mendoza, Instituto LICON



Desde hace varios años en México, contamos con una buena disponibilidad en los Programas de Evaluación Externa de la Calidad (Por sus siglas en inglés *External quality assessment*, EQA) para varias áreas de laboratorio y banco de sangre, sin embargo llegar a estos programas en el área de Inmunohematología nos tomó un poco más de tiempo.

Recordemos que cuando por fin empezamos a tener en México los programas que nos permiten evaluar el desempeño en esta especialidad, los primeros que estuvieron disponibles eran extranjeros y la logística de traerlos a nuestros laboratorios se volvía caótica, ya que además de costosos, los tiempos para realizar las pruebas nos rebasaban y en algunas ocasiones no lográbamos realizar el reporte.

Otra situación que se presentaba, era que debido al largo tiempo de tener la muestra en nuestros laboratorios desde que se enviaba de su país de origen al nuestro, en muchos casos la muestra se hemolizaba y los resultados emitidos no eran satisfactorios o en algunas ocasiones ni siquiera podían salir de aduana.

Afortunadamente, hoy en día existen proveedores de ensayos de aptitud que ofrecen EQA's en Inmunohematología y que además están acreditados con una ISO 17043 que nos garantiza la logística del ITEM de ensayo así como la emisión de los resultados.

Ahora, el reto que tenemos es cómo implementar un EQA en Inmunohematología, dar seguimiento a este y aplicar acciones correctivas que nos conduzcan a la mejora continua de nuestros procesos y garanticen la veracidad de los resultados emitidos a nuestros pacientes. Algunas recomendaciones que podemos sugerir para llegar a un resultado esperado son las siguientes.

¿Cómo elegir un Proveedor de Ensayos de Aptitud?

Actualmente existen diversos proveedores de ensayos de aptitud que ofrecen EQA's en Inmunohematología y es muy importante que sepamos las características, condiciones y acreditaciones con las que deben contar para ser un proveedor adecuado. Los siguientes puntos nos ayudarán a tener bases para elegir al proveedor de ensayos de aptitud que sea más conveniente para el banco de sangre y/o laboratorio:



- A. Que tenga una acreditación de reconocimiento internacional ISO 17043:2010. El participante podrá exigir al proveedor que le sea entregada la evidencia con el certificado que valide esto ya que todo proveedor está obligado a entregar el documento vigente.
- B. Que garantice la conmutabilidad de la muestra. El ITEM del ensayo debe ser lo más parecido a la muestra de un paciente, pero además debe garantizar toda la logística de entrega con las condiciones de cadena fría que sean requeridas según las especificaciones del fabricante.
- C. Que otorgue un buen servicio de atención al cliente. Los asesores deben tener las competencias que aporten valor a las solicitudes recibidas.
- D. Expertiz. En mayor medida, la experiencia de un proveedor de ensayos de aptitud se obtiene con el paso del tiempo, ya que va creciendo y madurando con base en las necesidades de los participantes y las normativas que lo exijan.

¿Qué elementos debe tener un buen EQA?

Los elementos indispensables que hacen que un EQA aporte valor y ayude a la mejora continua de los procesos del laboratorio de Inmunohematología son:

- A. El número de participantes debe ser suficiente para alcanzar una estadística significativa.
- B. El informe de resultados debe ser emitido de manera rápida para aplicar acciones inmediatas necesarias.
- C. Opciones flexibles que permitan que los Bancos de Sangre de diferentes tamaños puedan participar.
- D. Muestras que representen un reto al Banco de Sangre.
- E. Cubrir la mayor parte de las pruebas en Inmunohematología.
- F. Informes robustos e históricos, por grupo par, metodología y períodos de tiempo.
- G. Que incluya una discusión de resultados del caso clínico.
- H. Revisión bibliográfica del caso clínico. En Inmunohematología es indispensable conocer teóricamente el comportamiento de los anticuerpos implicados en algún caso clínico, esto ayudará a su rápida identificación y así elegir la mejor opción de transfusión.
- I. Los resultados del EQA deben evaluar el desempeño de las fases pre-analíticas y post-analíticas de los ensayos y no sólo de la fase analítica.



¿Cómo puedo aprovechar los resultados de mi EQA para mejorar el desempeño en Inmunohematología?

El informe de resultados emitido por el EQA, debe ser robusto e histórico: Por grupo par, metodología y períodos de tiempo. Esto nos permitirá detectar la causa raíz de alguna desviación presentada y aplicar las medidas necesarias. Es recomendable que exista un responsable de calidad que haga el análisis y seguimiento de los informes para la toma de decisiones, esto puede implicar desde una acción sencilla hasta decisiones fuertes como cambio de equipos o metodologías que no estén cumpliendo la sensibilidad y especificidad requerida, es por ello que un correcto análisis de los resultados puede ayudar a:

- Detectar como es el comportamiento de mi laboratorio de Inmunohematología en comparación con los demás. Identificar cuál es la prueba donde se presenta el mayor porcentaje de resultados no satisfactorios, esto me permitirá detectar si debo hacer un ajuste en mi laboratorio o si puede ser algún asunto de metodología según el comportamiento del grupo par, por ejemplo; en la figura 1.0 se muestran los resultados de un ciclo de un EQA en Inmunohematología y observamos que:
 - El 20.3% de todos los participantes reportaron mal la prueba de fenotipo Rh; esta prueba implica que los profesionales de la salud en esta área deben tener una capacitación y conocimiento para poder interpretar las diferentes nomenclaturas y la posible complicación de transfundir o no un CE de igual fenotipo Rh.
 - Otro punto importante es que al observar los resultados del RAI e IAI detectamos que el 100% de los participantes reportaron la prueba de RAI de manera exitosa pero no así la prueba de IAI, ya que el 7% de los participantes no obtuvieron resultados satisfactorios; lo anterior nos indica que en nuestros bancos de sangre detectamos que el suero problema presenta anticuerpos irregulares pero existe dificultad para identificar su especificidad; sabemos que no es suficiente reportar que un paciente desarrolló anticuerpos irregulares, si no que la especificidad del mismo es vital para la transfusión eritrocitaria. Por otro lado, pareciera que sólo el 1.7% de los participantes reportaron otro grupo sanguíneo ABO y que es un porcentaje bajo; sin embargo, si pensamos en ese porcentaje tomando en cuenta la cantidad aproximada de bancos de sangre que hay en México (500), estaríamos hablando que al menos 8 de ellos podrían estar reportando un grupo sanguíneo erróneo y como bien sabemos, un error por Sistema ABO puede tener consecuencias fatales.

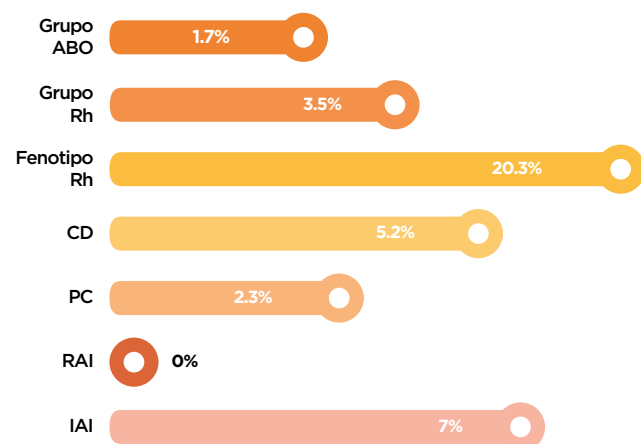


Fig 1.0 Resultados de los errores reportados por grupo par para un ciclo de EQA en Inmunohematología (Reporte CECI, Instituto LICON)

- Llevar un historial de los resultados de mi laboratorio, esto nos permitirá saber si tengo áreas de oportunidad en alguna técnica específica que puede ser por falta de capacitación, por reactivo, metodología etc. En la figura 2.0 podemos observar el comportamiento de un banco de sangre en el área de Inmunohematología a lo largo del tiempo; esto nos puede brindar información sobre qué tipo de desviaciones se están presentando y que acciones debo tomar. En este caso de 6 ciclos analizados podemos ver que en los primeros 4 la desviación fue en diferentes pruebas, pero en los 2 últimos ciclos se repite el patrón de resultado no satisfactorio en el Grupo ABO, lo que nos debe llevar a preguntarnos: **¿Fue la misma persona quien realizó esta prueba? ¿Es personal de nuevo ingreso? ¿Cambié de metodología? ¿Cambié de equipo? ¿Mi lote de reactivos es el mismo?**

Después de contestarnos estas preguntas podemos detectar el motivo de la desviación y aplicar la acción de mejora o acción correctiva según tengan indicado en su sistema de gestión de la calidad.

DESEMPEÑO / TIEMPO

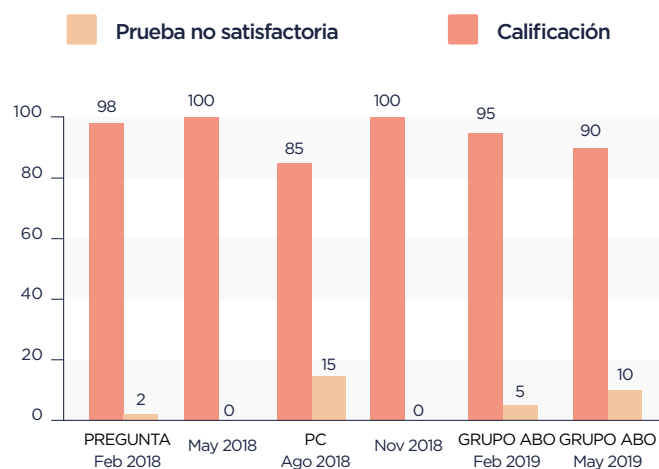


Fig 2.0 Resultados de EQA en inmunohematología para el periodo de febrero del 2018 a Mayo del 2019. (Reporte CECI, Instituto LICON)

De acuerdo a lo anterior, podemos concluir que los resultados de un EQA nos deben aportar valor a nuestro laboratorio y es verdad que el tener un proveedor de ensayos de aptitud serio, con experiencia y acreditado es de gran tranquilidad, sin embargo, no debemos perder de vista nuestra responsabilidad para dar el seguimiento y control de nuestros resultados, dejando atrás un modelo reactivo ante resultados no satisfactorios y adoptar una visión proactiva siempre buscando una mejora continua en nuestros procesos y colaboradores a cargo de estas áreas.

BIBLIOGRAFÍA

- NMX-EC-15189-IMNC-2015 / ISO 15189:2012. Requisitos particulares para la calidad y la competencia de los laboratorios clínicos.
- Norma ISO 17043:2010 "Evaluación de la Conformidad - Requisitos generales para los ensayos de aptitud".
- Norma ISO 13528:2015 "Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison".



CECI

Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Inmunohematología **CECI**

El **programa CECI** está diseñado para ayudar a detectar, oportunamente, las posibles desviaciones en los procesos, técnicas y reactivos utilizados, que se puedan presentar en el departamento de inmunohematología fomentando la educación continua.

- Pueden participar todos aquellos Laboratorios Clínicos y Bancos de Sangre que realicen pruebas de inmunohematología.
- Existen 3 niveles de clasificación dependiendo de las pruebas a realizar y 4 ciclos de evaluación al año.
- Se entrega un análisis estadístico que nos da información: De todos los participantes, por grupo par y por metodología.
- Cada año se entrega a los participantes una constancia de participación continua; así como de excelencia analítica con un promedio de calificaciones igual o superior al 95%.



erytra
eflexiserytra
eflexis®

Un diseño compacto y flexible

Presentamos el nuevo Erytra Eflexis, un analizador de tamaño medio, completamente automatizado, para la realización de pruebas de compatibilidad pre transfusionales además de técnicas inmunohematológicas para los laboratorios clínicos.

Inteligente | Flexible | Intuitivo

Para más información sobre las tarjetas DGgel visite nuestro sitio web diagnostic.grifols.com/erytra-eflexis

TYPING

GRIFOLS

Grifols Mexico S.A. de C.V.
Eugenio Cuzin, 909-913
Colonia Parque Industrial Belenes Norte
45150 Zapopan, Jalisco - México
Tel. + 52 33 363 61922

Registro Sanitario N°. 2474E2017 SSA
Aviso de Publicidad COFEPRIS: 193300202C3353

