

Gamaliel Benítez-Arvizu<sup>1a</sup>, Esmeralda Campos-Aguirre<sup>1b</sup>

## Resumen

La medicina ha avanzado vertiginosamente en los últimos dos siglos. Después de las primeras transfusiones exitosas, surgió la medicina transfusional en conjunto con los bancos de sangre. Estos últimos desempeñan funciones vitales, desde la valoración de los donadores hasta los estudios actuales para analizar la sangre antes de su uso transfusional y el seguimiento de los pacientes que reciben componentes sanguíneos. La biología molecular tiene una gran relevancia en estas actividades, pues ha permitido el acortamiento de los periodos ventana para detectar enfermedades transmisibles vía sanguínea; ha posibilitado completar el estudio de la tipificación de grupos sanguíneos y las moléculas de HLA, y ha permitido la adecuada interpretación fenotípica de los pacientes y donadores al estar en condiciones de tener a la mano su genotipo. El impacto más relevante del uso de técnicas de biología molecular fue el cribado o tamizaje para la detección de enfermedades transmisibles por transfusión en los donantes de sangre, con lo que ha mejorado la seguridad de los componentes obtenidos. Estas técnicas aplicadas en el estudio del donador-receptor han posibilitado una mejor atención a los pacientes que requieren una transfusión o trasplante. En este trabajo se revisa la importancia que ha tenido esta herramienta en los bancos de sangre, con lo que ha mejorado la atención a los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como a los donadores de sangre que en su mayoría no son derechohabientes.

## Abstract

Medicine has had a vertiginous advance in the last two centuries. After the first successful transfusions, transfusional medicine and blood banks arose. The latter perform vital functions, from donor screening to the studies for the analysis of blood that are carried out before its use for transfusion and the follow-up of patients who receive blood components. Molecular biology is highly relevant in these activities, since it has allowed the reduction of window periods for the detection of diseases transmissible by blood; it has allowed the complete study of the typing of blood groups and HLA molecules, and it has allowed the adequate phenotypic interpretation of patients and donors by being able to have their genotype. The most relevant impact of the implementation of molecular biology techniques was the screening for the detection of transfusion-transmissible diseases in blood donors, which has allowed improving the safety of the components obtained. Molecular biology techniques applied in the study of the donor-recipient have allowed better care of patients who have required a transfusion or transplant. In this work, it is reviewed the importance of molecular biology in blood banks, with which the care for the *Instituto Mexicano del Seguro Social* beneficiaries has improved, as well as for the blood donors who are mostly not insured.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad Complementaria Banco de Sangre. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-6065-7176<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0001-6065-7176), [0000-0002-9013-4701<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0002-9013-4701)

**Palabras clave**  
Biología Molecular  
Bancos de Sangre  
Donantes de Sangre

**Keywords**  
Molecular Biology  
Blood Banks  
Blood Donors

**Fecha de recibido:** 20/05/2022

**Fecha de aceptado:** 11/07/2022

**Comunicación con:**

Gamaliel Benítez Arvizu

 [gamaliel.benitez@imss.gob.mx](mailto:gamaliel.benitez@imss.gob.mx)

 55 5627 6900, extensión 21800

**Cómo citar este artículo:** Benítez-Arvizu G, Campos-Aguirre E. Biología molecular en un banco de sangre. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 1:S46-51.

## Introducción

La medicina ha ido avanzando desde las primeras descripciones de enfermedades por el egipcio Imhotep en 2600 a.C. Alcmeón de Crotona distinguió las venas de las arterias en el año 500 a.C. En el año 460 a.C., el nacimiento de Hipócrates, el padre griego de la medicina, prácticamente da inicio al estudio científico de esta y él prescribe una forma de aspirina. En el 130 d.C. nace Galeno, médico griego de gladiadores y emperadores romanos. En el 910, el médico persa Rhazes identifica la viruela. En 1590 Zacharius Jannsen inventa el microscopio. En 1670 Anton van Leeuwenhoek descubre las células sanguíneas. En 1818 James Blundell realiza la primera transfusión exitosa de sangre humana. En 1870 Robert Koch y Louis Pasteur establecen la teoría de los gérmenes de la enfermedad. En 1901 Karl Landsteiner introduce el sistema para clasificar la sangre en grupos A, B, AB y O. En 1953 James Watson y Francis Crick trabajan en la estructura de la molécula de ADN. En 1983 se identifica el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el SIDA. En 2012 el Nobel de medicina se otorga por el descubrimiento de las células madre pluripotentes inducidas (iPSC). En 2021 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprueba la primera prueba de CRISPR para corregir el defecto genético que causa la anemia de células falciformes y en 2021 la misma FDA aprueba la cuarta terapia con células CAR-T.<sup>1</sup> El siglo XXI es considerado el siglo de la biología y las ciencias de la vida tienen un papel clave para abordar los desafíos globales.<sup>2</sup> El siglo XX aportó grandes avances a la ciencia, entre ellos una herramienta que ha revolucionado a la biología y por ende a la medicina: las técnicas de biología molecular, que permiten desde la identificación de proteínas y genes hasta las más innovadoras técnicas terapéuticas, como la edición génica.

## Metodología

Se hizo una revisión de la literatura acotada a las aportaciones de la medicina transfusional, en particular en los bancos de sangre. Se muestran las principales aportaciones de esta herramienta en este campo de la medicina.

## Resultados

El avance relacionado con las pruebas moleculares ha ayudado con la producción de órganos mediante células troncales, la ingeniería de tejidos naturales y sintéticos, la medicina personalizada, la terapia génica, el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, la nanotecnología en sistemas biológicos (incluida la medicina), las biotecnologías (por ejemplo, plantas resistentes a la sequía) y la producción de biocombustibles.<sup>3</sup> Otros avances son los

tejidos cardiacos diseñados, hidrogeles capaces de estimular la organización de las fibras musculares, andamios descelularizados para bioingeniería de tejidos, órganos, sistemas microfabricados para promover la vascularización y la anisotropía tisular, fibras electrohiladas para una imitación cercana de la arquitectura tisular e incluso tejido imprimible, órganos miniaturizados, FRESH (*freeform reversible embedding of suspended hydrogels* o *incrustación de hidrogeles suspendidos*), SWIFT (*sacrificial writing into functional tissue*), así como la optimización de los tejidos cardiacos diseñados para aplicaciones de medicina de precisión y cultivados a partir de cardiomiocitos derivados de células troncales pluripotentes humanas (hPSC-CM), diseñadas para la detección de fármacos específicos para el paciente, y modelan enfermedades y terapias regenerativas.<sup>4</sup>

El beneficio de las pruebas de biología molecular para campos como el de la inmunología unicelular se ve reflejado en los dispositivos para análisis de células individuales.<sup>5</sup>

- a) Las células individuales pueden quedar atrapadas en micropocillos que se pueden sellar con una solución de RT-PCR y el termociclado desencadenará la reacción de amplificación.
- b) El micrograbado es una herramienta útil para estudiar la secreción de células inmunitarias al nivel de una sola célula.
- c) Las interacciones entre las células inmunes se pueden estudiar al nivel de una sola célula al atrapar pares de células mediante el uso de trampas hidrodinámicas.

Otra de las aplicaciones importantes de biología molecular en medicina consiste en la aplicación de terapia para el cáncer; en un estudio en el que utilizaron HLA-A2 transgénico contra antígeno carcinoembrionario (CEA), se logró reducir la actividad tumoral; sin embargo, se encontró toxicidad y se decidió discontinuar el estudio. La aplicación de ingeniería genética espera conseguir mayor potencia y eficacia en algunos casos, ya que la identificación de los receptores que podrían utilizarse como terapia génica conlleva el conocimiento de vías biológicas que podrían desencadenarse; el cambio solo de un *target* puede no ser suficiente para predecir toxicidad o eficacia.<sup>6</sup>

En el 2021 Liu *et al.* publicaron la aplicación que tiene la nanotecnología en biomedicina; explicaron el esquema de la plataforma *tumor-on-a-chip* para modelar la estructura del tejido de las células tumorales y las unidades funcionales *in vitro*. Dichas plataformas se pueden preparar generalmente mediante fotolitografía y bioimpresión 3D y se pueden aplicar en la biología del cáncer y en la investigación en terapias contra este.<sup>7</sup>

## Medicina transfusional

En el 2011, Sánchez-Guerrero realizó una descripción del camino que ha seguido la medicina transfusional en México para llegar a lo que hoy en día llamamos sangre segura. Describió las pruebas de detección de antígenos de hepatitis B en 1972, la prohibición de la comercialización de la sangre en 1987, las pruebas de detección para hepatitis C en 1989 y la introducción de las pruebas de NAT en el 2003.<sup>8</sup>

En el 2021 la *International Society Blood Transfusion* (ISBT) publicó un suplemento acerca de los pasos a seguir en un banco de sangre, desde la selección del donador hasta la transfusión. En el ámbito de la inmunohematología, no debemos olvidar el papel que juega el conocimiento de las funciones de los antígenos eritrocitarios y la integración de estos para ser reconocidos como parte de los diferentes grupos sanguíneos descritos a partir de la detección de los genes involucrados en su expresión.<sup>9</sup> Hasta el 2020 se habían descrito 38 grupos sanguíneos.<sup>10</sup>

Sin duda, uno de los mayores aportes al campo de la biología molecular fue la amplificación enzimática del DNA por medio de una DNA polimerasa termoestable, base de la reacción en cadena polimerasa (PCR), publicada por Kary B Mullis y que lo hizo acreedor al Premio Nobel de Química en 1993.

Las pruebas de tipificación molecular en el diagnóstico pueden ser aplicadas a diferentes tipos de poblaciones:<sup>11</sup>

### 1. Pruebas de pacientes:

- a) Pacientes que han recibido una transfusión recientemente.
- b) Pacientes con múltiples antígenos o antígenos de alta prevalencia para ayudar en la identificación de anticuerpos.
- c) Pacientes cuyos glóbulos rojos están recubiertos con inmunoglobulina (+ DAT).
- d) Pacientes fenotípicamente negativos al antígeno que pueden recibir glóbulos rojos positivos al antígeno.
- e) Pacientes que reciben terapia con anticuerpos monoclonales que interfieren en las pruebas previas a la transfusión.
- f) Pacientes que tienen un antígeno que se expresa débilmente en los glóbulos rojos.

- g) Resolución de discrepancias en la tipificación de grupos sanguíneos.
- h) Diferenciación entre aloanticuerpos y autoanticuerpos cuando los eritrocitos de un paciente son positivos para antígenos.
- i) Pacientes para los que el antisuero no está disponible o cuando este tiene una potencia débil.
- j) Identificación de variantes antigénicas, especialmente variantes Rh.
- k) Pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre.

### 2. Pruebas de donantes:

- a) Para aumentar el inventario de antígenos negativos.
- b) Para la creación de paneles de identificación de anticuerpos.
- c) Para identificar fenotipos raros.
- d) Para resolver las discrepancias de los grupos sanguíneos A, B y RhD.
- e) Para identificar un antígeno que se expresa débilmente en los glóbulos rojos.

### 3. Pruebas prenatales:

- a) Para identificar un feto en riesgo sin procedimientos invasivos.
- b) Para determinar la zigosis de la RHD paterna.
- c) Para diferenciar en embarazadas entre D parcial y D débil para proporcionar información sobre el riesgo de aloinmunización y la candidatura para Ig-Rh.

En el cuadro I se muestra una comparación entre las ventajas que tiene la tipificación molecular sobre las pruebas de serología.

Las limitaciones de los métodos moleculares actuales utilizados en el diagnóstico son que el genotipado ABO puede no ser exacto debido a la complejidad del sistema ABO. Solo las variantes más comunes están incluidas en las plataformas actuales de genotipado de grupos sanguíneos. Muchos alelos nulos no se detectan y los polimorfismos adicionales, dentro de los sitios de los cebadores, pueden dar lugar a una "pérdida de alelos" y a resultados

**Cuadro I** Diferencias entre tipificación molecular y fenotipado

Tipificación molecular	Fenotipado
Interpretación e ingreso de datos computarizados en un paciente o base de datos/alta resolución y alto rendimiento	Prueba subjetiva y trabajo intensivo/baja resolución y bajo rendimiento
No requiere reactivos especiales Puede tipificar cualquier antígeno con una base molecular conocida	Requiere el uso de antisueros confiables No se dispone de muchos antisueros para antígenos clínicamente significativos
Los glóbulos rojos transfundidos y los glóbulos rojos recubiertos por IgG se pueden prescribir con precisión	Los glóbulos rojos transfundidos y los glóbulos rojos con recubrimiento de IgG interfieren
Predicción con precisión del alto nivel de fetos en riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido	Indicación indirecta de un feto en riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido
Obtención del ADN de diferentes fuentes de células	Se requieren glóbulos rojos
Determinación con precisión de la zigosidad	Restringido para determinar la zigosidad
Identificación de variantes que conducen a una expresión débil de antígenos	Limitado para detectar antígenos variantes débiles
Caracterización de tipos D parciales y D débiles	No diferencia D parcial de D débil

falsos negativos. Es posible que no se detecten nuevos alelos, que pueden alterar la expresión serológica del antígeno y fenotipos nulos, los alelos híbridos pueden dar resultados falsos positivos o falsos negativos, al no detectar mutaciones fuera de la región objetivo.<sup>10</sup>

Otra de las grandes ventajas de utilizar pruebas de biología molecular en los bancos de sangre, es la capacidad de tipificación simultánea de grupos sanguíneos de hasta 768 muestras por medio de un protocolo de secuenciación de amplificaciones.<sup>12</sup>

No es nuevo pretender que las pruebas de biología molecular formen parte del cribado o tamizaje para la detección de enfermedades transmisibles por transfusión en los donantes de sangre, sin dejar de lado la importancia de otras actividades como la hemovigilancia, el control de calidad y, por supuesto, la selección cuidadosa de donantes.<sup>13</sup>

Hay que recordar un concepto importante para las pruebas de tamizaje: el llamado *periodo ventana*, referido al tiempo que puede tardar desde que un individuo entra en contacto con un agente infeccioso, hasta que este se hace evidente en una prueba de laboratorio; la biología molecular ha hecho posible la reducción de dichos periodos,<sup>14</sup> con lo cual ha ido en disminución el riesgo de infección por unidad transfundida. Por ejemplo, en el caso específico del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se ha pasado de un riesgo de 1:100 unidades transfundidas en 1993, hasta uno de 1:1.000.000 en el 2001. Pruebas como las NAT (pruebas de ácido nucleico) han hecho posible la reducción del periodo ventana desde 21 días, en pruebas de serología para VIH hasta ocho días, y también se ha reducido a 27 días el periodo ventana para VHB y cinco días para VHC,<sup>15,16</sup> sin olvidar que las donaciones realizadas en el periodo ventana de las NAT de VIH son responsables para la mayor parte del riesgo residual de transmisión por trans-

fusión.<sup>17</sup> El reporte de un caso publicado en 2018 muestra la gran utilidad de las pruebas de biología molecular en el banco de sangre y deja claro el acortamiento del periodo ventana, dado que el caso nos habla de un donador que tuvo un evento de riesgo dos semanas antes de realizada la donación, por lo que la serología arrojaba valores negativos y la detección se realizó con pruebas de NAT.<sup>18</sup> Otra muestra de la significación y la necesidad del uso de técnicas de biología molecular suplementaria para disminuir el riesgo residual en el tamizaje de donadores de sangre fue publicada en el 2020, con un reporte de tres casos que mostraban negatividad a las pruebas de serología y positividad a las pruebas de NAT para VHB; cabe resaltar que una detección oportuna de enfermedades transmisibles por vía sanguínea evita el daño a la salud de terceras personas.<sup>19</sup>

La adición de pruebas NAT al tamizaje serológico de VHB, VHC y VIH en donaciones de sangre reduciría el riesgo de transmisión de infecciones a receptores de componentes sanguíneos (por la reducción del periodo ventana). Esta alternativa reduciría el número de personas que reciben donaciones infectadas y que, en el largo plazo, pudieran desarrollar VHB, VHC o VIH, lo cual mejoraría la seguridad del suministro de sangre. Asimismo, implementar pruebas NAT de manera individual salvaría 69.80 años de vida ajustados por calidad (AVAC) anualmente (1396.07 AVAC acumulados en el horizonte temporal) y disminuiría el costo en \$2.476.628.869,43 anualmente (\$35.480.021 de ahorro acumulado en el horizonte temporal de 20 años) para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS).<sup>20</sup>

## Sistema HLA

El sistema HLA es parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el genoma humano. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. El MHC humano puede

ser dividido en tres regiones: clase I, II y III. Los principales genes de la clase I son *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*. Codifican proteínas estructurales presentes en la membrana de todas las células nucleadas y plaquetas, pero no en eritrocitos. Sirven de unión de algunos virus para su presentación a células del sistema inmune. Las proteínas codificadas por los genes de la clase II (*HLA-DPB1*, *HLA-DOA1*, *HLA-DOB1*, *HLA-DRA* y *HLA-DRB1*) se expresan en la superficie de algunas células del sistema inmune como macrófagos y células dendríticas, y también son utilizadas para la presentación de antígenos virales y otros fragmentos, particularmente células T. Los genes de la clase III no contienen genes de HA, pero sí codifican diferentes proteínas con funciones del sistema inmune como, por ejemplo, factores de complemento (C2, C4, factor B) y factor de necrosis tumoral. Este sistema es una barrera inmunológica primaria por excelencia. El éxito de un trasplante depende de la optimización de la histocompatibilidad entre donante y receptor, y es más fuerte el trasplante de órgano sólido.<sup>21</sup>

## Biología molecular en crisis mundial

Ante la pandemia que se vive actualmente, las pruebas de biología molecular cobraron importancia a nivel internacional, dado que la presencia del virus SARS-CoV-2 en mucosa conjuntival puede ser detectada en pacientes con diagnóstico de neumonía atípica por SARS-CoV-2. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa (RT-PCR) en muestras respiratorias se utilizaron como el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19. Se desarrollaron pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para ser utilizadas como *point of care* (POC). Los agentes virales bajo investigación incluyeron inhibidores de maduración endosómica, inhibidores de RNA e inhibidores de la síntesis viral de proteínas.<sup>22</sup> La tecnología utilizada para la detección de ácidos nucleicos en COVID-19 incluye secuenciación de RNA y cuantificación en tiempo real por reacción en cadena polimerasa-transcriptasa reversa (qRT-PCR).<sup>23</sup> La realización de pruebas de detección de SARS-CoV-2 en el banco de sangre fue importante, principalmente en temas como el del trasplante de células hematopoyéticas, ya que se tuvieron que implementar este tipo de pruebas para seguridad tanto del paciente como del donador.<sup>24,25</sup>

## Discusión

El camino de la biología molecular en el campo de la medicina transfusional ha permitido mejorar en diferentes

áreas y la principal es su aplicación en el tamizaje de las enfermedades transmisibles por transfusión mediante el acortamiento del periodo ventana con la suplementación de las pruebas NAT en comparación con la aplicación única de pruebas de serología. Las pruebas NAT aumentan la seguridad de la sangre y disminuyen el rechazo a potenciales donadores relacionado con el tiempo en las llamadas prácticas de riesgo (tatuajes, perforaciones, endodoncias, etcétera).

Como se ha mencionado a lo largo del artículo, no es el tamizaje la única aplicación que ha tenido la biología molecular, dado que los avances también se han observado en el campo de la inmunohematología, pues este campo ofrece la ventaja de poder tipificar cualquier antígeno con una base molecular conocida y sin la necesidad de reactivos especiales; esto sin mencionar que es posible la identificación de antígenos de expresión débil.

A raíz de la pandemia por SARS-CoV-2, las pruebas de biología molecular dejaron en claro su importancia para la detección oportuna de enfermedades. La pronta detección de esta patología mediante pruebas PCR permitió disminuir los riesgos para pacientes y donadores, sobretodo en el área de trasplante de células hematopoyéticas.

## Conclusiones

El avance de las pruebas de biología molecular ha permitido mostrar la relevancia de la aplicación de este tipo de pruebas en diversos campos de la medicina, en especial de la medicina transfusional; también se han ampliado los horizontes para la implementación de este tipo de pruebas en los bancos de sangre, pues han demostrado mayores ventajas costo-efectivas. Es importante recalcar que las técnicas de biología molecular se han convertido en una herramienta indispensable para enfrentar el diagnóstico de infecciones, así como la caracterización de rasgos clínicos de importancia. En breve veremos su participación en innovadoras formas de tratamiento que incluyen técnicas de ingeniería genética (como la elaboración de vacunas anti-COVID-19) o la edición génica por CRISPR-CAS9.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

## Referencias

- Hajar R. The Air of History (Part II) Medicine in the Middle Ages. *Heart Views*. 2012; 13(4):158-62. doi: 10.4103/1995-705X.105744.
- Craig Venter J, Cohen D. The Century of Biology. *Soul and Science*. NPQ. 2014;31(1):28-37.
- Glover A. The 21st century: the age of biology. Paris: OECD Forum on Global Biotechnology; 12 November 2012. Disponible en: <https://www.oecd.org/sti/emerging-tech/A%20Glover.pdf>
- Tenreiro MF, Louro AF, Alves PM, Serra M. Next generation of heart regenerative therapies: progress and promise of cardiac tissue engineering. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):30. doi: 10.1038/s41536-021-00140-4
- Jammes FC, Maerkl S. How single-cell immunology is benefiting from microfluidic technology. *Microsystems & Nanoengineering* 2020;6:45 doi: 10.1038/s41378-020-0140-8
- Johnson L, June C. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer. *Cell Res*. 2017;27:38-58. doi: 10.1038/cr.2016.154
- Liu X, Fang J, Huang S, Wu X, Xie X, Wang J, et al. Tumor-on-a-chip: from bioinspired design to biomedical application. *Microsyst Nanoeng*. 2021;7:50. doi: 10.1038/s41378-021-00277-8.
- Sánchez-Guerrero SA. Sangre segura en México. Logros y retos. *Rev Invest Clin*. 2011; 63(3):309-13.
- Armstrong B. Haematology. *ISBT Science Series*. 2020;15 S1:46-53.
- Smart E, Armstrong B. Blood group systems. *ISBT Science Series*. 2020;15:23-150.
- Castilho L. Molecular typing of blood group genes in diagnostics. *Ann Blood*. 2021;6:20. doi: 10.21037/aob-20-73
- Tsamadou C, Neuchel C, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Weinstock C. Next-Generation Sequencing Technologies in Blood Group Typing. *Transfus Med Hemother* 2020;47:4-13. doi: 10.1159/000504765
- Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med*. 2007;5:25. doi:10.1186/1479-5876-5-25
- Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood* 2019;133(17):1854-1864. doi: 10.1182/blood-2018-11-833996
- Wilkinson R. Safety, health and the environment. *ISBT Science Series*. 2020;15:292-9.
- Kaufman R. Art and science of keeping HIV out of the blood supply. *Blood*. 2020;136(11):1223-4. doi: 10.1182/blood.2020008122
- Rojo Medina J. Enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión. *Panorama internacional y en México*. *Gac Med Mex*. 2014;150:78-83.
- Benítez-Arvizu G, Franco-Gómez NE, Flores-Sánchez I, Ojeda JJ, Moreno-Alcantar R. Estudio de un periodo ventana documentado por técnica de ácidos nucleicos. *Rev Mex Med Tran*. 2017;10(1):18-21.
- Cortés-Alegria A, Sánchez-Díaz G, Rivera-López MR, Aranda-Orsorio JR, Robles-Ramírez RJ, Benítez-Arvizu G. Periodo de ventana de virus hepatitis B, detección por biología molecular (NAT). *Rev Mex Med Transfus*. 2020;13(1):15-21. doi: 10.35366/95495
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Costo-utilidad de la adición de pruebas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAT) para la detección de VHB, VHC y VIH al tamizaje convencional de las donaciones de sangre en Colombia. Colombia: IETS; marzo de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/costo-utilidad-adicion-pruebas-nat.pdf>
- Maróstica AS, Nunes K, Castelli EC, Silva NS, Weir BS, Goudet J, et al. How HLA diversity is apportioned: influence of selection and relevance to transplantation. *Phil Trans R Soc*. B377:20200420
- Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, Chen P, Gilette NM, Langat P, et al. SnapShot: COVID-19. *Cell*. 2020;181:954 doi: 10.1016/j.cell.2020.04.013
- Guo J, Ge X, Guo Y. Recent advances in methods for the diagnosis of Corona Virus Disease 2019. *J Clin Lab Anal*. 2022; 36: e24178. doi: 10.1002/jcla.24178
- Lázaro del Campo P, Ramírez López A, de la Cruz Benito B, de Paz Arias R; de Soto Álvarez T; Sánchez Vadillo I, et al. Hematopoietic cell transplantation during COVID-19 pandemic: experience from a tertiary hospital in Madrid. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):1-5.
- Worel N, Shaw BE, Arjulf M, Koh M, Seber A, Weisdorf D, et al. Changes in Hematopoietic Cell Transplantation Practices in Response to COVID-19: A Survey from the Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(3):270.e1-270.e6. doi: 10.1016/j.jct.2020.11.019