



Patología clínica: entre la clínica y las ciencias básicas

Esmeralda Campos-Aguirre *et al.*

Aportaciones
originales

Prevalencia y sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en un Hospital de Cardiología

Jesús Ubaldo Peñaloza-Juárez *et al.*

Evaluación de la calidad preanalítica en el laboratorio de microbiología

Meztli Monserrat Carbajal-Vázquez *et al.*

Comparación de dos metodologías para confirmación de VIH en Banco de Sangre

Gabriela Sánchez-Díaz *et al.*

Artículos de
revisión

Aplicación de terapia génica en el tratamiento de enfermedades hematológicas: logros, aspectos económicos y éticos del tema

Hector Diaz-Garcia *et al.*

DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTORA DE PRESTACIONES MÉDICAS

Célida Duque Molina

UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Rosana Pelayo Camacho

**TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD**

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Eduardo Ferat Osorio

EDITORES EMÉRITOSGuillermo Fajardo Ortíz
Juan Manuel Saucedo García**EDITORA**

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

EDITORES ASOCIADOSMaría del Rosario Niebla Fuentes
José Moreno Rodríguez
Niels Agustín Hansen Wachter Rodarte
Aidé Pérez Holguín
Victor Saúl Vital Reyes
Alejandro Moctezuma Paz**CONSEJEROS EMÉRITOS**

Alberto Lifshitz Guinzberg

CONSEJO EDITORIALCésar Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina de México
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina de México**COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL**Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño Ahumada
Estados Unidos
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
España
Carlos Campillo Artero
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Uruguay
Blanca Stéfano de Perdomo**COMITÉ EDITORIAL NACIONAL**Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Academia Nacional de Medicina de México
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Nacional de Geriátrica
Gerardo Guínto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio de Medicina Interna de México
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina**CUIDADO DE LA EDICIÓN**Iván Álvarez Hernández
Omar G. Vivas Medrano**DISEÑO GRÁFICO**

Mylene Araiza Márquez

DOCUMENTALISTA EDITORIAL

Omar Chávez Martínez

ASESORÍA BIBLIOGRÁFICACitlali Betsabe Rivera Contreras
Lisette Gómez Rivera
Rosa Isela Avila Malpica**ASISTENCIA EDITORIAL**

Adrián Muñoz Rosales

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Investigación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, 06725, Ciudad de México, México. La Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, PubMed, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, EMBASE, Redalyc. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2017-053013465500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R.

ISSN-e 2448-5667

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1.

Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores

Teléfono (55) 5627 6900, extensión 21206

Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número

In this issue



La imagen

En portada: *Patología clínica*

Técnica: *Ilustración*

Autor: *Banco de sangre*

Editorial

Editorial

e5798

Patología clínica: entre la clínica y las ciencias básicas

Clinical pathology: between the clinic and basic sciences

Esmeralda Campos-Aguirre,
Gamaliel Benítez-Arvizu

Aportaciones originales

Original contributions

e5632

Programa de pedidos máximos de sangre para cirugía cardíaca

Maximum surgical blood ordering schedule for cardiac surgery

Alejandro David García-Palafox,
Roxana Blanca Rivera-Leaños

e5639

Prevalencia y sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en un Hospital de Cardiología

*Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* in a Cardiology Hospital*

Jesús Ubaldo Peñaloza-Juárez,
Roxana Blanca Rivera-Leaños, Edgar Cruz-García, Luis Fernando Morales-Landeros

e5648

Transfusión sanguínea en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardíaco

Blood transfusion in patients undergoing heart transplant surgery

Aide Alejandra Toledo-González,
Esmeralda Campos-Aguirre, José Ángel Cigarroa-López

e5633

Evaluación de la calidad preanalítica en el laboratorio de microbiología

Pre-analytical quality assessment in the microbiology laboratory

Meztli Monserrat Carbajal-Vázquez,
María Guadalupe Carrillo-Montes,
Roxana Blanca Rivera-Leaños,
Verónica Alicia Farias-Basurto,
César Bárcena-Molina

e5693

Uso adecuado de componentes sanguíneos en población adulta

Appropriate use of blood components in the adult population

Raquel Trinidad Gutiérrez-Renaud,
Juan Carlos Sánchez-Serrano,
Leticia Piedras-Reyes

Clic
en los títulos



e5704

Comparación de dos metodologías para confirmación de VIH en Banco de Sangre

Comparison of two methodologies for HIV confirmation in a Blood Bank

Gabriela Sánchez-Díaz, Isabel Castillo-Mercado, María Elena Martínez-Mendoza, René Samuel Damián-González, Gabriel Martínez-Leyva

Artículo de opinión

Opinion articles

e5626

Importancia de la formación científica en el médico patólogo clínico

Importance of scientific training in the clinical pathologist

Ma. Guadalupe Carrillo-Montes

Artículos de revisión

Review articles

e5586

Antígeno plaquetario humano: breve revisión del tema y su significado clínico

Human platelet antigen: brief review of the topic and its clinical significance

Mari C. Moran-Espinosa, Stella A. Zepeda-Aguilera, Hector Diaz-Garcia

e5591

Aplicación de terapia génica en el tratamiento de enfermedades hematológicas: logros, aspectos económicos y éticos del tema

Application of gene therapy in the treatment of hematological diseases: achievements, and economic and ethical aspects of the topic

Hector Díaz-García, Mari C. Moran-Espinosa, Rocío Sánchez-Urbina

e5640

Donador con infección del VHB detectado por NAT en probable resolución clínica

Blood donor infected VHB detected by NAT probable phase in clinical resolution

Patricia Calderón-Carmona, Gamaliel Benitez-Arvizu, Alexis Galván-Bobadilla

Esmeralda Campos-Aguirre^{1a}, Gamaliel Benítez-Arvizu^{1b}

Resumen

La especialidad en Patología Clínica es la especialidad interconsultante de las demás especialidades, por lo que se requiere que los patólogos clínicos sean expertos en el arte de utilizar las ciencias básicas para realizar una adecuada interpretación de los estudios de laboratorio con la clínica. El conocimiento y manejo adecuado de términos como *control de calidad*, *interferencias* y *variabilidad biológica*, permite otorgar un mejor asesoramiento en diversos campos de la medicina. En el ámbito de medicina transfusional esta especialidad es la de mayor experiencia, ya que los conocimientos adquiridos durante la formación académica incluyen toda la cadena transfusional, lo cual ofrece la ventaja de evaluar de mejor forma no solo las necesidades transfusionales, sino los efectos adversos de las mismas. El avance de la tecnología ha llevado a la especialidad a tomar un papel importante tanto en las decisiones médicas como en las decisiones políticas. La patología es ese momento desde el punto de vista transicional, en el que se ve por la mirilla de la naturaleza donde todo toma sentido y las ciencias básicas se entrelazan con la clínica. La intención de este fascículo es mostrar un poco de las diversas áreas que conforman la patología clínica.

Abstract

The specialty in clinical pathology is the interconsultant specialty of the other specialties, so clinical pathologists are required to be experts in the art of using basic sciences to carry out an adequate interpretation of laboratory studies with the clinic. Knowledge and proper handling of terms such as *quality control*, *interferences* and *biological variability*, allows for better advice in various fields of medicine. In the field of transfusion medicine, the specialty is the one with the most experience; since the knowledge acquired during academic training includes the entire transfusion chain, which offers the advantage of better evaluating not only transfusion needs, but also their adverse effects. The advancement of technology has led the specialty to play an important role in both medical decisions and political decisions. Pathology is that moment from the transitional point of view, when it is seen through the peephole of nature where everything makes sense and the basic sciences are intertwined with the clinic. The intention of this fascicle is to show a little of the various areas that make up clinical pathology.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre. Ciudad de México, México

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

Palabras clave

Patología Clínica
 Internado y Residencia
 Educación en Salud

Keywords

Pathology, Clinical
 Internship and Residency
 Health Education

Desde que un médico decide estudiar la especialidad en Patología Clínica, es muy común que escuche una pregunta: ¿Qué hace un patólogo clínico? La mayoría de las veces se confunde esta especialidad con la de anatomía patológica, sin embargo, la formación de un patólogo clínico está enfocada en la medicina de laboratorio. La medicina de laboratorio es la rama de la medicina que es interconsultante de las demás especialidades, ya que, al ser el labo-

torio clínico un servicio de gran aporte para concretar un diagnóstico, requiere que los patólogos clínicos sean expertos en fisiopatología, pudiendo conjuntar el área clínica con los estudios de laboratorio, viendo estos desde un punto que parte de las ciencias básicas.

Los conocimientos en ciencias básicas permiten a los patólogos clínicos hacer una adecuada correlación entre

Comunicación con:

Esmeralda Campos Aguirre
 esmecaguirre@gmail.com
 55 5627 6900, extensión 21727

Cómo citar este artículo: Campos-Aguirre E, Benítez-Arvizu G. Patología clínica: entre la clínica y las ciencias básicas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5798 doi: 10.5281/zenodo.10790413

los estudios de laboratorio y la clínica. Lo cual hace posible un análisis individualizado tomando en cuenta las posibles interferencias que de manera fisiológica pueden presentarse derivadas de la propia. Los patólogos clínicos estamos relacionados con términos como *control de calidad*, *interferencias* y *variabilidad biológica*, cuya comprensión nos permite otorgar un mejor asesoramiento en temas de administración y gestión de calidad en el ámbito de la salud.¹

En el ámbito de medicina transfusional, la especialidad es la de mayor experiencia, ya que los conocimientos adquiridos durante la formación académica no solo incluyen las indicaciones transfusionales, sino toda la cadena transfusional,² desde la etapa de selección del donador hasta el punto después de la transfusión, pasando por las pruebas adecuadas de inmunohematología, serología y análisis de riesgos que permitan aumentar la seguridad para el receptor y finalizando con la cadena de trazabilidad que nos permite observar los efectos de dicha transfusión en cada paciente.³

Por otro lado, con el desarrollo de tecnología y la implementación de la automatización en los últimos años, la especialidad abarca un papel cada vez más importante no solo en la toma de decisiones médicas, sino también

en aquellas de tipo presupuestales y políticas, por lo que, con el crecimiento cada vez mayor de la biotecnología, la especialidad participa más preponderantemente en la vida cotidiana de los pacientes.

Michael LaCombe dijo: *“Los mejores (médicos) parecen tener un sexto sentido para la enfermedad. Sienten su presencia, saben que está allí, perciben su gravedad antes de que ningún proceso intelectual pueda definirla, catalogarla y ponerla en palabras. Los pacientes también sienten lo mismo con respecto a un médico: que es atento, que está alerta, que está preparado, que le importa. Ningún estudiante de Medicina debería dejar de observar uno de esos encuentros. De todos los momentos de la medicina, este es el más colmado de drama, sentimiento e historia”*.⁴ La patología es ese momento desde el punto de vista transicional, ese momento justo en que se ve por la mirilla de la naturaleza donde todo toma sentido y las ciencias básicas se entrelazan con la clínica y se nos alumbró la naturaleza con sencilla complejidad.

En este fascículo se presentan trabajos realizados por los residentes de Patología que muestran las diferentes áreas de abordaje de dicha especialidad.

Referencias

1. Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clinica Chimica Acta*. 2019;489:49-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.021>
2. Benítez-Arvizu G. Impetu vital... la sangre. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(Supl 1):S1-S3.
3. Barrett C, Mphahlele K, Khunou I, et al. The knowledge of transfusion and related practices among doctors at Universitas Academic Complex, Bloemfontein, South Africa. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(3). doi: 10.1016/j.transci.2020.102739
4. LaCombe M. ON BEING A DOCTOR. What Is Internal Medicine? *Annals of Internal Medicine*. 1993;118:384-387.

Programa de pedidos máximos de sangre para cirugía cardiaca

Maximum surgical blood ordering schedule for cardiac surgery

Alejandro David García-Palafox^{1a}, Roxana Blanca Rivera-Leaños^{1b}

Resumen

Introducción: la sangre donada es un recurso de gran valor, por lo que es fundamental asegurar su correcto y razonable uso. Una demanda excesiva y poco justificada de sangre lleva al aumento en la realización de pruebas cruzadas y pérdida de componentes, por ello es crucial garantizar su uso adecuado a través del desarrollo de un programa de pedidos máximos de sangre para cirugía.

Objetivo: desarrollar e implementar un programa máximo de pedido de sangre quirúrgica (MSBOS) en un hospital de Cardiología.

Material y métodos: estudio observacional, longitudinal, ambispectivo y comparativo, realizado durante un año en el que se incluyeron todos los pacientes sometidos a cirugías cardíacas. Se contabilizaron los concentrados eritrocitarios cruzados y transfundidos. Se calculó el índice de cruce/transfusión (C/T), la probabilidad de transfusión (T%) y el índice de transfusión (TI). Se utilizó estadística descriptiva, cálculo del MSBOS y se llevó a cabo el análisis con prueba de Wilcoxon.

Resultados: se categorizaron 58 tipos de cirugías electivas, con un total de 533 cirugías realizadas. Al comparar los índices C/T, T% y TI entre los periodos, se observó mejoría en las siguientes cirugías: ablación por hemodinamia, cierre de CIA, decorticación, MCP, traqueostomía, trasplante cardíaco y ventana pericárdica.

Conclusiones: se desarrolló un MSBOS en un hospital de Cardiología y se encontró mejoría de los índices evaluados. La implementación del programa permite evaluar la adecuada administración de hemocomponentes.

Abstract

Background: Blood donation is a resource of great value; it is essential to ensure its correct and reasonable use. An excessive and unjustified demand for blood leads to an increase in crossmatching and loss of components; Therefore, it is crucial to guarantee its proper use through the development of a maximum blood order program for surgery.

Objective: Develop and implement a maximum surgical blood order program at the Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material and methods: Observational, longitudinal, ambispective and comparative study, carried out for 1 year. All patients undergoing cardiac surgeries were included. The crossed and transfused erythrocyte concentrates were counted. Crossover/transfusion ratio (C/T), probability of transfusion (T%), and transfusion index (TI) were calculated. Descriptive statistics were used, calculated from the MSBOS and analysis with the Wilcoxon test.

Results: 58 types of elective surgeries were categorized with a total of 533 surgeries performed. When comparing the CT, T% and TI indices between the periods, improvement was obtained in the following surgeries: hemodynamic ablation, ASD closure, decortication, MCP, tracheostomy, heart transplantation and pericardial window.

Conclusions: An MSBOS was developed in a Cardiology Hospital and an improvement was found in the evaluated indices. The implementation of the program allows evaluating the proper administration of blood components.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Laboratorio Clínico. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0002-5601-5888^a, 0009-0009-1366-3675^b

Palabras clave

Transfusión Sanguínea
Cirugía Torácica
Transfusión de Componentes Sanguíneos

Keywords

Blood Transfusion
Thoracic Surgery
Blood Component Transfusion

Fecha de recibido: 10/09/2023

Fecha de aceptado: 28/09/2023

Comunicación con:

Alejandro David García Palafox
✉ alejandro_dgp@hotmail.com
☎ 2222 72 9249

Cómo citar este artículo: García-Palafox AD, Rivera-Leaños RB. Programa de pedidos máximos de sangre para cirugía cardiaca. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5632. doi: 10.5281/zenodo.10790426

Introducción

La gestión adecuada de concentrados eritrocitarios (CE)¹ en el servicio de transfusiones de un hospital de cardiología² es de vital importancia por varias razones:³

Suministro oportuno: en un entorno de cardiología, los pacientes pueden requerir transfusiones de concentrados eritrocitarios de manera urgente, ya sea debido a cirugías cardíacas, procedimientos invasivos o condiciones médicas críticas.⁴ Una gestión eficiente garantiza que haya suficientes CE disponibles en el momento adecuado, evitando retrasos potencialmente peligrosos en el tratamiento.⁵

Optimización de recursos: la gestión adecuada de los CE implica una planificación cuidadosa para evitar el desperdicio de unidades sanguíneas.⁶ Esto implica considerar factores como: la demanda pronosticada, las necesidades individuales de los pacientes⁷ y las fechas de vencimiento de los productos sanguíneos.⁸ Una gestión eficaz puede ayudar a maximizar la utilización de los limitados recursos de sangre, asegurando que estén disponibles para aquellos pacientes que más los necesitan.⁹

Seguridad del paciente: la transfusión de CE conlleva riesgos potenciales, como reacciones transfusionales o incompatibilidades sanguíneas.¹⁰ La gestión adecuada implica una identificación precisa del paciente, la compatibilidad cruzada¹¹ de las unidades sanguíneas y el seguimiento de las prácticas de seguridad en la administración de la transfusión.¹² Esto garantiza la seguridad de los pacientes y minimiza los riesgos asociados con las transfusiones.¹³

Cumplimiento normativo: los servicios de transfusión en hospitales están sujetos a regulaciones y normativas estrictas en cuanto a la gestión de CE.¹⁴ Esto incluye el cumplimiento de estándares de calidad, la trazabilidad de las unidades sanguíneas, la documentación adecuada y el seguimiento de las prácticas de seguridad.¹⁵ Una gestión efectiva asegura que se cumplan todos estos requisitos y evita posibles sanciones o problemas legales.¹⁶

En resumen, la gestión adecuada de CE en el servicio de transfusiones en un hospital de cardiología¹⁷ es esencial para garantizar un suministro oportuno, optimizar los recursos,¹⁸ mantener la seguridad del paciente y cumplir con las regulaciones pertinentes.¹⁹ Esto contribuye a brindar una atención de calidad y mejorar los resultados clínicos.²⁰

Material y métodos

Este fue un estudio observacional, longitudinal, ambispectivo y comparativo, realizado en dos partes en el Hos-

pital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HCCMNSXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Primero, durante seis meses²¹ (del 01 abril al 30 de septiembre del 2022), se realizó un primer Programa Máximo de Pedidos de Sangre para Procedimientos Quirúrgicos (en inglés, MSBOS) integrando una tabla con los requerimientos entregada al servicio de transfusiones. Posteriormente, del 01 de noviembre del 2022 al 30 de abril del 2023, se realizó un segundo MSBOS con la finalidad de evaluar los mismos índices calculados para la realización del primer MSBOS, esperando una mejoría en estos. Se menciona en la literatura que la temporalidad de evaluación del comportamiento administrativo y transfusional de un hospital es de mínimo seis meses, por lo que se tomaron estos periodos. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a cirugías cardíacas electivas mayores y menores, se eliminaron los casos de las cirugías que se convirtieron en urgencia o traumatismos, así como aquellos que se transfundieron de manera preoperatoria. Posteriormente, se calcularon los siguientes índices: el índice cruce/transfusión (C/T), la probabilidad de transfusión (%T) y el índice de transfusión (TI).²²

Tasa C: $T = \text{Idealmente } 1.0 \text{ (C/T ratio)}$, mientras más alto sea el resultado, más cruces innecesarios se están realizando.

- No. cruzados/no. transfundidos
- Para MSBOS índice C: T = 3 o más, corresponde a un uso de sangre del 30-50% del *stock*
- Índices 2.5 o menos, es indicativo de un uso eficiente de sangre

Probabilidad de transfusión % (T%) = (no. pacientes transfundidos/no. pacientes cruzados) * 100

- Un resultado > 30% es considerado buen uso significativo de sangre

Índice de transfusión (TI): no. unidades transfundidas/no. pacientes cruzados

El resultado > 0.5 o más se considera un uso eficiente de la sangre.

Resultados

En nuestro estudio se categorizaron 58 cirugías electivas en el HCCMNSXXI en el primer periodo comprendido del 01 de abril al 30 de septiembre del 2022, con un total de 533 cirugías realizadas (1496 CE cruzados y 617 CE transfundidos), obteniendo un 41% de CE transfundidos. Las cirugías

más frecuentes se presentan en el cuadro I con sus respectivos índices calculados (C/T, T%, TI) y el MSBOS.

Para el segundo periodo se categorizaron 62 cirugías electivas, con un total de 796 cirugías realizadas (1551 CE cruzados, 444 transfundidos), obteniendo un 28.62% de CE transfundidos. En el cuadro II se presentan las cirugías más relevantes para este periodo.

Para el cuadro II, la cirugía con C/T menor 2.5 solamente fue la RVM, con un T%, un resultado > 30%, encontramos al implante valvular aórtico (IVAO), la revascularización miocárdica (RVM) y la ventana pericárdica. Finalmente, dentro de nuestro MSBOS podemos encontrar un TI mayor a 0.5 al IVAO, la IVM y la RVM.

En cuanto a la comparación entre ambos periodos, hemos identificado que 47 de todas las cirugías se repiten tanto en el primer periodo como en el segundo.

En cuanto a la comparativa de C/T, obtuvimos mejoría en los casos de ablación por hemodinamia, cierre de CIA, decorticación, marcapasos permanente (MCP), plastia de arco aórtico con tubo valvulado, toracoscopia, traqueostomía, trasplante cardiaco, trombectomía y ventana pericárdica, con un resultado de media: 4.23 (DE: 3.97) y 7.41 (DE: 7.77) (primer y segundo periodo, respectivamente), mediana de 3.71 (0, 7.81) y 4.25 (2.91, 9.66), obteniendo para una $p < 0.05$, diferencia estadísticamente significativa para este grupo. En cuanto las cirugías que no tuvieron cambios en este índice identificamos: la arteriografía, toma

Cuadro I Comparación de los 3 indicadores C/T, T% y TI para el primer periodo

Cx (1er)	Cx (n)	Tasa C/T			Probabilidad de transfusión T%			Índice de Transfusión			MSBOS 1.5X TI
		Cruces (n)	CE Transfundidos (n)	C/T	Px Transfundidos (n)	Px cruzados (n)	T%	CE Transfundidos (n)	Px cruzados (n)	TI	
Aseo qx	54	118	42	2.8	34	54	62.9	42	54	0.77	1
Cierre herida qx	16	40	16	2.5	13	16	81.2	16	16	1	2
IVAO	104	327	135	2.4	50	104	48	135	104	1.29	2
IVM	38	118	58	2.0	27	38	71	58	38	1.52	2
RVM	81	248	150	1.6	35	81	43.2	150	81	1.85	3
TAVI	22	50	6	8.3	4	24	16.6	6	24	0.25	1
Toracoscopia	22	60	19	3.1	11	22	50	19	22	0.86	1
V. pericárdica	15	31	4	7.7	3	15	20	4	15	0.26	1

C/T: índice cruce/transfusión; T%: probabilidad de transfusión; TI: índice de transfusión; Cx: cirugía; Px: paciente; MSBOS Programa Máximo de Pedidos de Sangre para Procedimientos Quirúrgicos; qx: quirúrgica; IVAO: implante valvular aórtico; IVM: implante valvular mitral; RVM: revascularización miocárdica; TAVI: implantación de la válvula aórtica transcáteter; V: ventana

Cuadro II Comparación de los 3 indicadores C/T, T%, TI para el segundo periodo

Cx (1er)	Cx (n)	Tasa C/T			Probabilidad de transfusión T%			Índice de Transfusión			MSBOS 1.5X TI
		Cruces (n)	CE Transfundidos (n)	C/T	Px Transfundidos (n)	Px cruzados (n)	T%	CE Transfundidos (n)	Px cruzados (n)	TI	
Aseo qx	36	50	1	50	1	36	2.7	1	36	0.02	0
Cierre CIA	19	42	7	6	5	19	26.3	7	19	0.36	1
IVAO	148	302	100	3	59	148	39.8	100	148	0.67	1
IVM	40	88	26	3.3	10	40	25	26	40	0.65	1
MCP	47	62	3	20.6	3	47	6.38	3	47	0.06	0
RVM	104	229	101	2.2	61	104	58.6	101	104	0.97	2
TAVI	45	76	7	10.8	7	45	15.5	7	45	0.15	0
V. pericárdica	22	35	10	3.5	9	22	40.9	10	22	0.45	1

C/T: índice cruce/transfusión; T%: probabilidad de transfusión; TI: índice de transfusión; Cx: cirugía; Px: paciente; qx: quirúrgica; CIA: comunicación interauricular; IVAO: implante valvular aórtico; IVM: implante valvular mitral; MCP: marcapasos permanente; RVM: revascularización miocárdica; TAVI: implantación de la válvula aórtica transcáteter; V: ventana; MSBOS: Programa Máximo de Pedidos de Sangre para Procedimientos Quirúrgicos



de biopsia, colocación de catéter Tenckhoff, esternotomía, reparación de disección aórtica, retiro de material quirúrgico, timectomía, valvuloplastia TAPP. Siendo las cirugías faltantes las que tuvieron un empeoramiento en este índice, con media de 2.09 (DE: 1.28) y 4.63 (DE: 9.07), mediana de 2 (1.5, 2.16) y 3 (1.60, 3.52), obteniendo una $p < 0.05$, diferencia estadísticamente significativa para este grupo.

Para T% obtuvimos mejoría en ablación por hemodinamia, cierre de CIA, decorticación, esternotomía, intervención coronaria percutánea, IVT, MCP, reparación de disección aórtica, retiro de material quirúrgico, RVM, traqueostomía, trasplante cardiaco, trombectomía, ventana pericárdica y procedimiento *WHEAT*, con media de 23.84 (DE: 24.09) y 55.02 (DE: 33.43), mediana de 20 (0, 43.20) y 50 (27.27, 100), obteniendo una $p < 0.05$, diferencia estadísticamente significativa para este grupo. El grupo que no tuvo cambios en este índice fue el correspondiente al de pacientes con: amputación supracondílea, arteriografía, toma de biopsia, cirugía de Fontan, colocación de catéter Tenckhoff, timectomía y valvuloplastia TAPP; siendo el resto las cirugías que tuvieron un decremento en este indicador, obteniendo una media de 76.21 (DE: 24.63) y 28.43 (DE: 23.03), mediana de 75 (50, 100) y 25 (1.38, 47.72), obteniendo una $p < 0.05$, diferencia estadísticamente significativa para este grupo.

Finalmente, referente al TI obtuvimos mejoría en los casos de: ablación por hemodinamia, cierre de CIA, decorticación, esternotomía, MCP, reparación de disección aórtica, retiro de material quirúrgico, traqueostomía, trasplante cardiaco y ventana pericárdica, con media de 0.20 (DE: 0.43) y 0.98 (DE: 1.22), mediana de 0 (0, 0.25) y 0.41 (0.22, 1.46), obteniendo una $p < 0.05$, diferencia estadísticamente significativa para este grupo. En cuanto a las cirugías que no tuvieron cambios en este indicador tenemos: la arteriografía, la toma de biopsia, colocación de catéter Tenckhoff, timectomía, trombectomía y valvuloplastia TAPP. Por consiguiente, las cirugías restantes tuvieron un descenso en este, obteniendo una media de 1.85 (DE: 0.98) y 0.58 (DE: 0.48), mediana de 1.8 (1.2, 2) y 0.62 (0.15, 0.78), obteniendo una $p < 0.05$, diferencia estadísticamente significativa para este grupo.

Discusión

En el MSBOS del *Newfoundland Labrador Provincial Blood Coordinating Program* (NLPBCP), en su versión 2021,²³ se menciona la sección de Cirugías vasculares, en las que incluyen varios procedimientos que coinciden con el nuestro.

En cuanto al MSBOS realizado por el NLPBCP podemos observar que los procedimientos por hemodinamia, TAVI, MCP, no requieren CE, siendo esto concordante con nues-

tro MSBOS. Sin embargo, en cirugías cardiovasculares sin diferenciar se menciona que para el NLBCP se requieren 4 CE cruzados de manera preoperatoria, mientras que para nosotros la RVM solamente se requieren 2 CE para el segundo periodo. Esto se lo atribuimos a diversos factores, tanto a la preparación clínica del paciente, como a la del equipo médico-quirúrgico que lleva a cabo el procedimiento, de manera que para nuestro nosocomio el requerimiento es menor.

Según el NLBCP, se agrupan todas las correcciones valvulares en un único procedimiento, identificado por el cruce de al menos 4 CE. Al compararlo con nuestros resultados del segundo periodo, observamos que las dos correcciones más comunes (IVAO e IVM) requieren solo 1 CE cruzado, al igual que con la RVM. Esto indica un menor número de CE disponibles de forma preoperatoria en estos casos.

Al comparar con la cantidad de transfusiones requeridas por el NLBCP para la trombectomía, mencionan la necesidad de cruzar 2 CE de manera preoperatoria, mientras que para nuestro MSBOS obtuvimos la cantidad de 1 CE para ambos periodos.

Finalmente, podemos observar la diferencia en el caso de reparación electiva de disección aórtica (NLBCP) con un requerimiento de 6 CE, mientras que en nuestro MSBOS obtuvimos la cantidad de 2 CE cruzados de manera preoperatoria para ambos periodos.

Las diferencias descritas anteriormente pueden atribuirse a que las necesidades de utilización de sangre varían en torno a las condiciones clínicas locales y a las prácticas del banco de sangre, así como al servicio de transfusiones, por lo que las diferencias principales entre nuestro MSBOS con el NLBCP radican en diversos factores clínicos, preoperatorios y técnica quirúrgica, así como en la mano de obra; los cuales, en conjunto, determinan una reducción en la cantidad de CE necesaria por cirugía, en comparación con los otros programas de pedidos máximos.

En relación con nuestros indicadores, hemos observado diferencias estadísticamente significativas tanto en la mejora como en el deterioro de estos. Es notable que un mayor número de procedimientos quirúrgicos caen en el segundo grupo, indicando un empeoramiento más frecuente. Podemos atribuir tanto la escasa mejoría como el aumento en los indicadores desfavorables a la falta de adherencia y comprensión de la herramienta MSBOS proporcionada en el servicio de Transfusiones después del primer periodo. Además, el desconocimiento de esta herramienta por parte de varios servicios contribuye al cruce excesivo, resultado de dudas y decisiones empíricas tanto por parte de los clínicos como del personal de laboratorio.²⁴

No es apropiado establecer una cantidad máxima obligatoria de sangre que deba ser ordenada para los distintos procedimientos, de manera que el MSBOS es una herramienta de referencia, por lo que la decisión de cuánta sangre ordenar y transfundir dependerá del juicio clínico y de las necesidades específicas de cada paciente. No obstante, la implementación del MSBOS orienta al clínico y guía el actuar médico-quirúrgico, teniendo como finalidad mejorar la disponibilidad de CE para los pacientes, evitar la escasez y el destino final por caducidad, debido a una mala administración de estos componentes.²⁵

El propósito de este proyecto fue diseñar e implementar un MSBOS en el HCCMNSXXI, abordándolo desde la perspectiva de mejorar varios indicadores después de su implementación. Se buscaba lograr un uso más eficiente y significativo de la sangre en el servicio de Transfusiones de este hospital. En la implementación de este MSBOS repercuten múltiples factores (cambio de personal, desconocimiento de la herramienta, conocimiento basado en el empirismo, diferentes condiciones clínicas del paciente, etc.) que constituyen y condicionan positiva y negativamente el cambio de estos.

Existen desafíos previstos para esta investigación, de entre los cuales destacan que en ciertos lugares y con ciertos profesionales, se enfrentarán a casos más complejos de procedimientos similares. Es decir, la diferencia radicará en las condiciones clínicas, a pesar de tratarse del mismo procedimiento, por lo cual es difícil describir el promedio de desafíos inesperados, de ahí que se excluyan las cirugías de urgencias. Además de evaluar el número de procedimientos realizados dentro de un periodo de tiempo establecido, también se analiza la variación en el uso de subcategorías, tales como el implante valvular aórtico, mitral, tricúspideo y sus diversas combinaciones. En este contexto, es importante señalar que la descripción de la operación en la solicitud a veces resulta poco clara, lo que puede llevar a la inclusión de cirugías más complejas bajo términos genéricos como “*cirugía cardíaca*” o “*reemplazo valvular*”. Solo unos pocos procedimientos están detallados de manera precisa, al igual que la cantidad de CE solicitados.

Conclusiones

A través de la aplicación de los tres diferentes indicadores fue posible evaluar la mejoría o no de los indicadores y clasificar el buen uso significativo de la sangre, demostrando mediante este trabajo que es posible desarrollar e implementar un MSBOS en el HCCMNSXXI. Asimismo, se demostró que la distribución solamente al servicio de transfusiones no es suficiente, ya que es necesaria la divulgación de este tipo de información a todos los servicios, con el objetivo de minimizar los múltiples factores previamente descritos que puedan actuar negativamente para el uso eficiente de la sangre.

La implementación del MSBOS en el HCCMNSXXI de manera cotidiana y actualizada, con una temporalidad de un año, evidencia cambios positivos, así como la retroalimentación para los desafíos previstos y su eventual mejoría.

Para culminar, se invita al lector a reflexionar y seguir profundizando sobre el correcto uso de la sangre, ya que de esto depende una disponibilidad mayor de CE para los pacientes que, en casos urgentes o debido al aumento en la demanda del número de cirugías electivas, pudieran requerir de este recurso, así como de una disminución de la carga de trabajo para el personal, de la disminución en los costos por prueba cruzada, así como la minimización de desechos por caducidad y destino final por mala administración del uso de la sangre. Esta investigación arroja datos relevantes de una población en un periodo específico, por lo que sería importante aplicarlo de manera amplia y rutinaria, fundamentalmente para profundizar sobre este tema y poder ser llevado a la práctica en otras regiones y nosocomios con diferentes especialidades.

Agradecimientos

Especialmente a la Dra. Esmeralda Campos Aguirre.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Fung MK, Eder FA, Spitalnik LS, et al. Technical Manual. 19a ed. Estados Unidos: AABB; 2017. 745 p.
2. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8(4): 267-81. doi: 10.1177/108925320400800402.
3. National Blood Users Group. Guidelines for the administration of blood and blood components. Estados Unidos: National Blood Users Group; 2004. 29 p. Disponible en: https://www.giveblood.ie/media/publications/other_documents/guidelines_for_the_administration_of_blood_and_blood_components.pdf
4. Whitman L, Osborne D. Maximum surgical blood ordering schedule (MSBOS). Canada: Government of Newfoundland

- Labrador; 2021. 22 p. Disponible en: <https://www.gov.nl.ca/hcs/files/bloodservices-pdf-max-surgical-blood-order.pdf>.
5. Moghaddamhadi M, Khoshrang H, Khatami SS, et al. Survey of Maximum Blood Ordering for Surgery (MSBOS) in elective general surgery, neurosurgery and orthopedic surgery at the Poursina Hospital in Rasht, Iran, 2017. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(4):482-488. doi: 10.1016/j.htct.2020.07.012.
 6. IV Sesión Ordinaria, primer periodo ordinario, tercer año de ejercicio constitucional, LXII legislatura 21 de octubre de 2020 [internet]. Congreso del Estado de Campeche: México. 2020 [actualización 2020 10 21] Disponible en: <https://www.congresocam.gob.mx/iv-sesion-ordinaria-primer-periodo-ordinario-tercer-ano-de-ejercicio-constitucional-lxiii-legislatura-21-de-octubre-de-2020/>
 7. Zhao Y, Li X, Wang Y, et al. Maximum Surgical Blood Order schedule for flap reconstruction in oral and maxillofacial cancer patients. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):322. doi: 10.1186/s12903-022-02357-1
 8. Basavarajegowda A, Shastry S. *Pretransfusion Testing.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. 65 p.
 9. Saringcarinkul A, Chuasuwan S. Maximum Surgical Blood Order Schedule for Elective Neurosurgery in a University Teaching Hospital in Northern Thailand. *Asian J Neurosurg.* 2018; 13(2):329-35. doi: 10.4103/ajns.AJNS_104_16.
 10. Guduri PR, Shastry S, Raturi M, et al. Surgical Blood ordering schedule for better inventory management: An experience from a tertiary care transfusion center. ed *J Armed Forces India.* 2022;78(3):283-90. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.07.004
 11. Blank RM, Blank SP, Roberts HE. An audit of perioperative blood transfusions in a regional hospital to rationalise a maximum surgical blood ordering schedule. *Anaesth Intensive Care.* 2018;46(5):498-503. doi: 10.1177/0310057x1804600511
 12. Bajpai S, Jayant A. Efficiency of blood utilization in elective oncosurgeries in a tertiary care cancer centre: A case for data disaggregation. *Indian J Surg Oncol.* 2022;13(3):474-80. doi: 10.1007/s13193-022-01512-y
 13. Gupta N, Visagie M, Kajstura TJ, et al. Reducing preoperative blood orders and costs for radical prostatectomy. *J Comparative Eff Res.* 2020;9(3):219-26. doi: 10.2217/cer-2019-0126
 14. Fenelon C, Galbraith JG, Kearsley R, et al. Saving Blood and Reducing Costs: Updating Blood Transfusion Practice in Lower Limb Arthroplasty. *Ir Med J.* 2018;111(4):730.
 15. Charles KS, De Freitas L, Ramoutar R, et al. Blood utilisation in a developing society: What is the best index of efficiency? *Transfus Med.* 2018;28(6):413-9. doi: 10.1111/tme.12534
 16. Inamdar MB, Hulikal N, Banoth M, et al. A prospective single centre study of preoperative blood ordering versus actual usage among patients undergoing elective curative oncological resections in a tertiary care hospital in India. *Indian J Surg Oncol.* 2021;12(3):491-7. doi: 10.1007/s13193-021-01354-0
 17. Haghpanah S, Miladi S, Kasraian L, et al. Blood transfusion practice in operating rooms in Nemazee Hospital in Southern Iran. *Arch Iran Med.* 2021;24(2):107-12. doi: 10.34172/aim.2021.16
 18. Shaikh OH, Bhattarai S, Shankar VG, et al. Blood ordering and utilization in patients undergoing elective general surgery procedures in a tertiary care hospital: A prospective audit. *Natl Med J India.* 2022;35(2):68-73. doi: 10.25259/nmji_543_19
 19. Hasan O, Khan EK, Ali M, et al. "It's a precious gift, not to waste": Is routine cross matching necessary in orthopedics surgery? retrospective study of 699 patients in 9 different procedures. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):804. doi: 10.1186/s12913-018-3613-9.
 20. Guzman JP, Resurreccion LL, Gepte MB. Use of maximum surgical order schedule (MSBOS) among pediatric patients to optimize blood utilization. *Ann Pediatr Surg.* 2019;15(1). doi: 10.1186/s43159-019-0005-9
 21. Tan PP, Abdul-Rahman J, Mat-Noh S, et al. Implementation of maximum surgical blood ordering schedule in a tertiary hospital in Malaysia during COVID-19 pandemic. *Transfus Apher Sci.* 2021;60(6):103280. doi: 10.1016/j.transci.2021.103280
 22. Kim J, Kim H, Shin KH, et al. Necessity for regular updates of the Maximum Surgical Blood Order Schedule (MSBOS). *Korean J Blood Transfus.* 2022;33(2):97-106. doi: 10.17945/kjbt.2022.33.2.97
 23. Singh S, Kumar N, Mahla M, et al. Maximum Surgical Blood Order Schedule (MSBOS) for Cardio - Thoracic & Vascular Interventions in an Apex Tertiary Care Hospital of India. *IJSR.* 2021;10(11):923-6. doi: 10.21275/sr211118040218
 24. Yazer MH, Kutner J, McCabe J, et al. An international survey of Maximum Surgical Blood ordering schedule creation and compliance. *ISBT Sci Series.* 2019;14(3):315-22. doi: 10.1111/voxs.12487.

Prevalencia y sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en un Hospital de Cardiología

Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* in a Cardiology Hospital

Jesús Ubaldo Peñaloza-Juárez^{1a}, Roxana Blanca Rivera-Leaños^{1b}, Edgar Cruz-García^{2c}, Luis Fernando Morales-Landeros^{3d}

Resumen

Introducción: la aparición mundial de cepas de *Klebsiella pneumoniae* (KP) multidrogorresistente es un problema de salud pública cada vez mayor para los países en desarrollo, como México. El conocimiento del escenario actual de prevalencia y resistencia antimicrobiana ayudará en el desarrollo de una política de uso de antibióticos para infecciones por KP.

Objetivo: determinar la prevalencia de KP BLEE y KP no BLEE, así como su perfil de sensibilidad a los antimicrobianos a partir de aislamientos de pacientes con infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) en un hospital de cardiología de tercer nivel.

Material y métodos: estudio observacional transversal descriptivo, se llevó a cabo en instalaciones del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se estudiaron todos los aislamientos de KP durante el periodo 2020 a 2023.

Resultados: de 1967 casos de IAAS, el 9.5% fueron aislamientos de KP, el 49% fueron KP BLEE y el 51% fueron KP no BLEE. En el perfil de sensibilidad antimicrobiana acumulada de KP BLEE se encontró una buena sensibilidad a amikacina, ertapenem y meropenem; para KP no BLEE se encontró una buena sensibilidad a amikacina, ertapenem, meropenem, cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

Conclusiones: el monitoreo de la susceptibilidad antimicrobiana apoyará al médico tratante a tomar la mejor decisión para el tratamiento de estas infecciones, pues el uso imprudente de antibióticos ha hecho que hoy en día varias bacterias se vuelvan resistentes a estos.

Abstract

Background: The worldwide appearance of multidrug-resistant - (KP) strains is a growing public health problem for developing countries such as Mexico. Knowledge of the current scenario of antimicrobial prevalence and resistance will help in the development of an antibiotic use policy for KP infections.

Objective: To determine the prevalence of KP ESBL and non-ESBL KP, as well as their profile of susceptibility to antimicrobials from isolates from patients with healthcare-associated infections (HAIs) in a Third Level Cardiology Hospital.

Material and methods: Descriptive cross-sectional observational study, was carried out in the facilities of the Hospital de Cardiología CMN SXXI, all KP isolates were studied during the period 2020 to 2023.

Results: Of 1967 HAI cases, 9.5% were KP isolates, 49% were ESBL KP, and 51% were non-ESBL KP. In the cumulative antimicrobial susceptibility profile of KP ESBL, good sensitivity to amikacin, ertapenem, and meropenem was found; for non-ESBL KP, good sensitivity to amikacin, ertapenem, meropenem, and 3rd and 4th generation cephalosporins was found.

Conclusions: Monitoring antimicrobial susceptibility will support the treating physician in making the best decision for the treatment of these infections, since the imprudent use of antibiotics has made several bacteria become resistant to them today.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Laboratorio Clínico. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Servicio de Infectología. Ciudad de México, México

³Universidad Contemporánea de las Américas, Plantel Las Américas. Morelia, Michoacán, México

ORCID: 0000-0001-7573-2220^a, 0009-0009-1366-3675^b, 0000-0002-0815-5571^c, 0009-0008-8899-4850^d

Palabras clave

Klebsiella pneumoniae
Pruebas de Sensibilidad Microbiana
Ciencia del Laboratorio Clínico
Microbiología

Keywords

Klebsiella pneumoniae
Microbial Sensitivity Tests
Medical Laboratory Science
Microbiology

Fecha de recibido: 05/09/2023

Fecha de aceptado: 03/10/2023

Comunicación con:

Jesús Ubaldo Peñaloza Juárez

 jes.uba.pj@gmail.com

 55 7414 7019

Cómo citar este artículo: Peñaloza-Juárez JU, Rivera-Leaños RB, Cruz-García E *et al.* Prevalencia y sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en un Hospital de Cardiología. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024; 62 Supl 1:e5639. doi: 10.5281/zenodo.10790437

Introducción

La *Klebsiella pneumoniae* (KP) es una bacteria gram-negativa, encapsulada e inmóvil que causa infección en personas hospitalizadas inmunocomprometidas.^{1,2} Es responsable de diversas infecciones, incluidas: infecciones del tracto urinario, neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones de heridas y abscesos.^{3,4} Su patogenicidad está relacionada con muchos factores de virulencia, incluida su capacidad para adquirir fácilmente resistencia contra múltiples antibióticos. La KP es conocida por su alta frecuencia y diversidad de genes de resistencia a los antimicrobianos.⁵

La aparición mundial de cepas de KP multidrogorresistente (MDR) es un problema de salud pública cada vez mayor para los países en desarrollo, como México, donde los recursos son escasos.⁶ Sus aislamientos poseen varios mecanismos para evadir la actividad de los fármacos betalactámicos, como las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos, medicamentos prescritos de forma rutinaria y en entornos de cuidados intensivos. Estos mecanismos incluyen la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Las BLEE representan un grupo importante de betalactamasas bacterianas que pertenecen al subgrupo funcional 2be de Bush-Jacoby y a la clase A de Ambler, que conservan la capacidad de hidrolizar y hacer que las penicilinas, las oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) y los monobactámicos (aztreonam) sean ineficaces.⁷

Los factores de riesgo descritos y asociados con la infección por KP BLEE son: la enfermedad subyacente grave, el tratamiento a largo plazo con múltiples antibióticos, la duración prolongada de la estancia hospitalaria, la intervención quirúrgica, la manipulación y la presencia de catéteres intravenosos permanentes. La ventilación mecánica y la intubación endotraqueal son los factores de riesgo asociados con las infecciones que más se observan en las unidades de cuidados intensivos.⁸

Las cepas MDR son responsables de infecciones graves y del aumento de la morbilidad y la mortalidad, algunos estudios reportan una mortalidad del 14% por bacteriemia por KP no BLEE y del 68 % por bacteriemia por KP BLEE. También se ha demostrado que este tipo de infección aumenta la estancia de los pacientes hospitalizados, produciendo un impacto económico significativo para el sector salud. Además de la aparición de KP BLEE, el uso indiscriminado de antibióticos plantea preocupaciones sobre la resistencia antimicrobiana y el fracaso del tratamiento.⁹

Actualmente no se cuenta con información regional sobre la prevalencia y el perfil de sensibilidad antimicrobiana de la KP. El conocimiento del escenario actual de prevalencia y

resistencia a los fármacos, las cuales parecieran tener una tendencia al alta en los últimos años en nuestro medio hospitalario, a comparación de otros agentes infecciosos, ayudará en el desarrollo de una política de uso de antibióticos para la infección causada por KP BLEE. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de KP BLEE y KP No BLEE, así como su perfil de sensibilidad a los antimicrobianos a partir de aislamientos de pacientes con infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) en un hospital de cardiología de tercer nivel, siguiendo las recomendaciones de *The Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI M39 2022).¹⁰

Material y métodos

Estudio observacional transversal descriptivo. Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud N° 3604 de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Cardiología (HC), del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNSXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social con número de registro R-2023-3604-030. El estudio se llevó a cabo en instalaciones de la propia UMAE HC CMNSXXI, donde se estudiaron todos los aislamientos de KP durante el periodo de enero 2020 a julio 2023 por conveniencia, y se calculó su prevalencia puntual entre el total de IAAS dentro del mismo periodo comprendido.

Se obtuvieron de la base de datos de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria los casos confirmados, de acuerdo con los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.¹¹ De los casos de IAAS durante el periodo de estudio se seleccionaron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, es decir, casos con aislamiento microbiológico de KP. Posteriormente se recabó el reporte de microbiología del Laboratorio Clínico, realizado por sistema VITEK 2 (BioMérieux, Francia), para describir y evaluar la sensibilidad antimicrobiana, de acuerdo con los criterios de la CLSI M39 (2022),¹⁰ con el fin de elaborar tablas de sensibilidad antimicrobiana acumulada y, posteriormente, realizar un semáforo colorimétrico para su fácil interpretación.

Se agruparon los aislamientos de acuerdo con el fenotipo de producción de BLEE (aislamientos de KP BLEE y aislamientos de KP no BLEE) para su comparación con relación al perfil de sensibilidad, categorización multidrogorresistente (MDR, aislamiento no sensible a ≥ 1 droga en ≥ 3 categorías antimicrobianas) o extremadamente drogorresistente (XDR, aislamiento no sensible a ≥ 1 droga en todas las categorías excepto ≤ 2),¹² sitio anatómico de aislamiento, tipo de infección y localización hospitalaria. Las variables cualitativas se expresaron en gráficas de frecuencia simple

y porcentajes. Para la estadística descriptiva de la sensibilidad antimicrobiana acumulada, los resultados se presentaron en tablas de frecuencia acumulada y porcentajes.

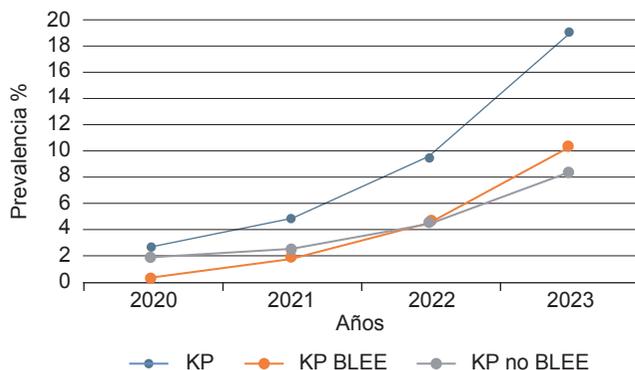
El tamaño de la muestra se obtuvo a partir de todos los casos confirmados de IAAS durante el periodo de 2020-2023, y los aislamientos microbiológicos de los cultivos con desarrollo de KP. Los casos que cumplieron con los criterios de exclusión, es decir, aquellos casos de infección importada (la que haya sido referida de otra unidad hospitalaria o que haya sido detectada dentro de las primeras 48 horas desde el ingreso hospitalario del paciente), así como los aislamientos duplicados y/o incompletos fueron descartados.¹¹ Finalmente, los datos fueron recolectados y analizados utilizando el paquete estadístico SPSS® (versión 29).

Resultados

De 1967 casos de IAAS durante el periodo 2020-2023, 186 fueron aislamientos de KP, calculando así una prevalencia de 9.5% (92 [4.7%] KP BLEE, 94 [4.8%] KP no BLEE). La prevalencia anual de aislamientos de KP BLEE y KP no BLEE, en relación con las tasas anuales de IAAS globales (2020 tasa por 100 egresos de 7.6, 2021 tasa por 100 egresos de 10.75, 2022 tasa por 100 egresos de 12.8, 2023 tasa por 100 egresos de 11.31), se presenta en la figura 1.

De los 186 aislamientos de KP, 92 (49%) fueron KP BLEE y 94 (51%) fueron KP no BLEE. El 28% de los aislamientos fueron categoría MDR (43 [23%] KP BLEE, 10 [5%] KP no BLEE) y el 25% fueron XDR (45 [24%] KP BLEE, 2 [1%] KP no BLEE). Los sitios anatómicos donde se realizaron los aislamientos fueron en su mayoría vías respirato-

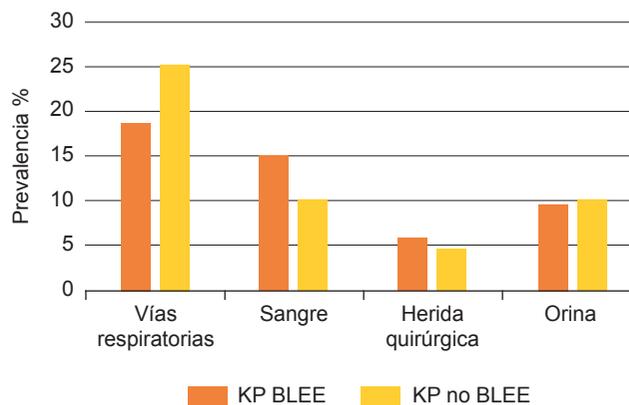
Figura 1 Prevalencia de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* en HC CMNSXXI 2020-2023



Fuente: elaboración propia. La línea azul corresponde al porcentaje de casos de IAAS por KP a través de los años, la línea naranja corresponde al porcentaje de casos por KP BLEE y la línea gris corresponde al porcentaje de casos por KP no BLEE

rias (35 [19%] KP BLEE, 47 [25%] KP no BLEE), sangre (28 [15%] KP BLEE, 19 [10%] KP no BLEE), orina (18 [10%] KP BLEE, 19 [10%] KP no BLEE) y heridas quirúrgicas (11 [6%] KP BLEE, 9 [5%] KP no BLEE) (figura 2).

Figura 2 Distribución de *Klebsiella pneumoniae* por sitio anatómico de aislamiento



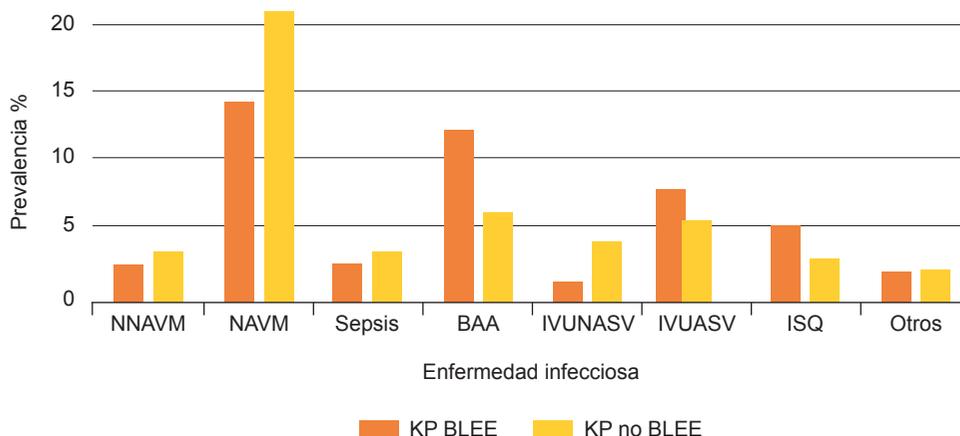
Fuente: elaboración propia. Las columnas naranjas corresponden a porcentajes de aislamientos de KP BLEE, las columnas amarillas corresponden a porcentajes de aislamientos de KP no BLEE

Las enfermedades infecciosas por KP diagnosticadas con mayor frecuencia fueron: neumonía asociada a ventilación mecánica (27 [15%] KP BLEE, 39 [21%] KP no BLEE), bacteriemia asociada a angioacceso (23 [12%] KP BLEE, 12 [6%] KP no BLEE), infección de vías urinarias asociada a sonda vesical (15 [8%] KP BLEE, 11 [6%] KP no BLEE), infección de sitio quirúrgico (10 [5%] KP BLEE, 6 [3%] KP no BLEE), neumonía no asociada a ventilación mecánica (5 [3%] KP BLEE, 7 [4%] KP no BLEE), sepsis (5 [3%] KP BLEE, [7] 4% KP no BLEE), infección de vías urinarias no asociada a sonda vesical (3 [2%] KP BLEE, 8 [4%] KP no BLEE) y otras (4 [2%] KP BLEE, 4 [2%] KP no BLEE) (figura 3).

El área hospitalaria donde se obtuvieron los aislamientos fue en mayor frecuencia de terapia postquirúrgica (51 [27%] KP BLEE, 49 [26%] KP no BLEE), piso de hospitalización (23 [12%] KP BLEE, 25 [13%] KP no BLEE) y unidad de cuidados intensivos coronarios (18 [10%] KP BLEE, 20 [11%] KP no BLEE) (figura 4).

En cuanto al perfil de sensibilidad antimicrobiana acumulada de KP BLEE, según sitio anatómico de aislamiento, se encontró una buena sensibilidad a amikacina (91-100%), ertapenem (89-100%) y meropenem (93-100%); sensibilidad nula o casi nula para ampicilina (0-5%), ampicilina/sulbactam (0-14%), cefalosporinas de tercera y cuarta generación (0-7%), quinolonas (6-45%), nitrofurantoína (6-17%) y trimetoprim/sulfametoxazol (3-22%). En el perfil

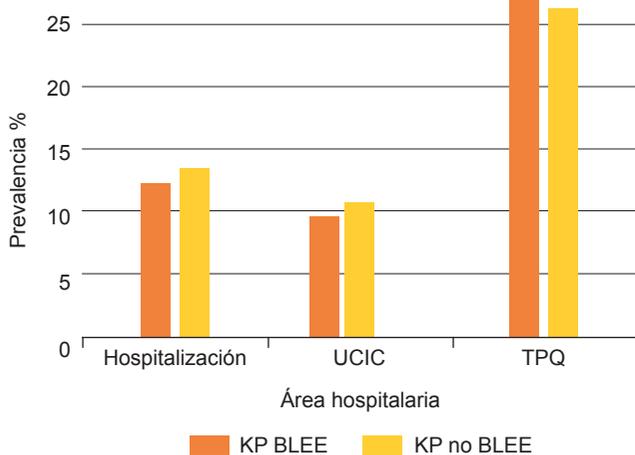
Figura 3 Distribución de enfermedades infecciosas por *Klebsiella pneumoniae*



Fuente: elaboración propia. Columnas naranjas corresponden a porcentajes de aislamientos de KP BLEE, columnas amarillas corresponden a porcentajes de aislamientos de KP no BLEE

NNAVM: neumonía no asociada a ventilación mecánica; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; BAA: bacteriemia asociada a angioacceso; IVUNASV: infección de vías urinarias no asociada a sonda vesical; IVUASV: infección de vías urinarias asociada a sonda vesical; ISQ: infección de sitio quirúrgico

Figura 4 Distribución de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* por área hospitalaria



Fuente: elaboración propia. Las columnas naranjas corresponden a porcentajes de aislamientos de KP BLEE, las columnas amarillas corresponden a porcentajes de aislamientos de KP no BLEE

UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios; TPQ: terapia postquirúrgica

de sensibilidad antimicrobiana acumulada de KP no BLEE según sitio anatómico de aislamiento, se encontró una buena sensibilidad a amikacina (89-100%), ertapenem (89-100%), meropenem (78-100%), cefalosporinas de tercera y cuarta generación (78-100%); sensibilidad media para quinolonas (67-100%) y ampicilina/sulbactam (78-89%); sensibilidad nula o casi nula para ampicilina (0-5%) y nitrofurantoína (22-63%) (cuadro I).

En cuanto al perfil de sensibilidad antimicrobiana acumulada de KP BLEE, según área hospitalaria de aislamiento, se encontró una buena sensibilidad a amikacina (89-100%), ertapenem (89-100%) y meropenem (89-100%); sensibilidad nula o casi nula para ampicilina (2-5%), ampicilina/sulbactam (4-11%), cefalosporinas de 3° y 4° generación (0-6%), quinolonas (4-50%), nitrofurantoína (6-12%) y trimetoprim/sulfametoxazol (0-13%). En el perfil de sensibilidad antimicrobiana acumulada de KP no BLEE, según área hospitalaria de aislamiento, se encontró una buena sensibilidad a amikacina (90-100%), ertapenem (98-100%), meropenem (94-100%), cefalosporinas de tercera y cuarta generación (85-100%); sensibilidad media para quinolonas (82-100%) y ampicilina/sulbactam (80-88%); sensibilidad nula o casi nula para ampicilina (0-5%) y nitrofurantoína (30-37%) (cuadro II).

Adicionalmente, se presenta un tercer cuadro de perfil de sensibilidad acumulada de KP BLEE y KP no BLEE por año de aislamiento (anexo 1).

Discusión

El presente estudio demostró que la prevalencia de KP, principalmente KP BLEE, muestra una tendencia al aumento durante los últimos años, siendo esto un hallazgo consistente con el reporte de la Red PUCRA y otros estudios similares realizados en México,^{13,14} así como con otros estudios publicados alrededor del mundo.^{15,16} La baja prevalencia durante el periodo 2020-2021, con un posterior incremento exponencial durante 2022-2023, según lo des-

Cuadro I Semáforo de perfil de sensibilidad acumulada de KP BLEE y KP no BLEE por sitio anatómico de aislamiento

Antibiótico	Vías respiratorias		Sangre		Herida quirúrgica		Orina	
	KP BLEE	KP no BLEE	KP BLEE	KP no BLEE	KP BLEE	KP no BLEE	KP BLEE	KP no BLEE
Amikacina	91	100	96	95	100	89	94	95
Ampicilina	0	2	0	0	0	0	0	5
Ampicilina/sulbactam	3	83	14	89	0	78	6	84
Cefalotina	0	94	0	95	0	89	0	95
Cefepima	3	98	7	100	0	78	0	100
Cefotaxima	0	96	0	100	0	89	0	100
Ceftarolina	0	98	0	100	0	78	0	100
Ceftazidima	3	98	0	100	0	78	0	100
Ceftriaxona	3	98	0	100	0	78	0	100
Cefuroxima (oral)	0	94	0	95	0	78	0	100
Cefuroxima (otra)	0	94	0	95	0	78	0	100
Ciprofloxacino	6	87	11	84	9	67	6	100
Ertapenem	97	100	89	100	100	89	100	100
Gentamicina	26	96	29	100	9	78	44	84
Meropenem	94	98	93	100	100	78	100	95
Nitrofurantoina	6	30	11	63	9	22	17	26
Norfloxacina	37	98	43	100	45	89	22	100
Trimetoprim/sulfametoxazol	3	91	4	84	9	89	22	79

Semaforización de sensibilidad antimicrobiana. Sensibilidad acumulada mayor al 90% en color verde, sensibilidad entre 80-89% color amarillo, sensibilidad menor al 80% color rojo

Cuadro II Semáforo de perfil de sensibilidad acumulada de KP BLEE y KP no BLEE por área hospitalaria de aislamiento

Antibiótico	Hospitalización		UCIC		TPQ	
	KP BLEE	KP no BLEE	KP BLEE	KP no BLEE	KP BLEE	KP no BLEE
Amikacina	100	100	89	90	94	98
Ampicilina	0	0	0	5	0	2
Ampicilina/sulbactam	9	88	11	80	4	84
Cefalotina	0	100	0	85	0	94
Cefepima	0	100	0	100	6	94
Cefotaxima	0	100	0	100	0	94
Ceftarolina	0	100	0	100	0	94
Ceftazidima	0	100	0	100	2	94
Ceftriaxona	0	100	0	100	2	94
Cefuroxima (oral)	0	100	0	90	0	92
Cefuroxima (otra)	0	100	0	90	0	92
Ciprofloxacino	13	100	11	85	4	82
Ertapenem	100	100	89	100	96	98
Gentamicina	43	92	28	95	22	92
Meropenem	100	100	89	95	96	94
Nitrofurantoina	9	36	6	30	12	37
Norfloxacina	30	100	50	100	35	96
Trimetoprim/sulfametoxazol	13	92	0	75	8	90

Semaforización de sensibilidad antimicrobiana. Sensibilidad acumulada mayor al 90% en color verde, sensibilidad entre 80-89% color amarillo, sensibilidad menor al 80% color rojo

UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios; TPQ: terapia postquirúrgica

crito por varios estudios, podría explicarse por el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre la resistencia a antibióticos, pues esto está particularmente relacionado con las altas tasas de uso de antibióticos en pacientes con COVID-19 con una tasa relativamente baja de coinfección o infección bacteriana secundaria, propiciando así un rápido aumento de microorganismos MDR, incluida la KP BLEE.^{17,18} Los aislamientos de KP BLEE tienen una mayor tendencia a ser MDR o XDR, en comparación de los aislamientos de KP no BLEE, dado a su definición de poseer resistencia a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos; además, en nuestro estudio se encontró que los aislamientos de KP BLEE también presentaron resistencia a otros grupos de antibióticos, como: quinolonas, nitrofurantoína y trimetoprim/sulfametoxazol. Se ha descrito en la literatura que esto se debe a que los genes de BLEE se encuentran en plásmidos que también portan genes que confieren resistencia a otras clases de antibióticos no betalactámicos clínicamente importantes, por lo tanto, es común que las cepas de KP-BLEE solo sean sensibles a carbapenémicos y a algunos aminoglucósidos.^{19,20}

El principal sitio anatómico donde se aisló KP fueron las vías respiratorias, donde la mayoría de los aislamientos son KP no BLEE. Cabe destacar el hallazgo de que en los aislamientos de sangre y de heridas quirúrgicas la KP BLEE es la que predomina. Esto se puede deber a que este tipo de bacterias son capaces de tener factores de virulencia que les provee una mayor patogenicidad, como la formación de biofilm, logrando infectar estos sitios con mayor facilidad a comparación de KP no BLEE.^{21,22} Aunado a esto, las principales enfermedades infecciosas ocasionadas por KP fueron neumonía asociada a ventilación mecánica, donde predominó la KP no BLEE, así como bacteriemia asociada a angioacceso e infección de vías urinarias asociada a sonda vesical, donde predominó la KP BLEE. Según varios autores, estos hallazgos podrían deberse a que la KP BLEE tiene como factores de riesgo la manipulación y presencia de dispositivos invasivos (catéteres y sondas).^{23,24} En este estudio también se encontró que la mayoría de los aislamientos de KP eran provenientes de la terapia postquirúrgica, siendo más frecuente la presencia de KP BLEE. Según varios autores, el antecedente de cirugía, la presencia de enfermedades subyacentes, así como el uso de dispositivos invasivos comunes en pacientes de estas unidades de terapia intensiva, son factores de riesgo para que un paciente presente infección por KP BLEE.^{25,26}

La sensibilidad antimicrobiana acumulada fue similar a la presentada por otros autores, quienes también condujeron estudios en hospitales de tercer nivel,^{27,28} donde para el caso de KP BLEE los antibióticos que presentan una buena sensibilidad son amikacina, ertapenem y meropenem para aislamientos de vías respiratorias, sangre, heridas quirúr-

gicas y orina, mientras que para el caso de KP no BLEE, los antibióticos que presentan una adecuada sensibilidad son amikacina, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y quinolonas. Cabe destacar que, en nuestro estudio, los aislamientos de KP no BLEE de heridas quirúrgicas presentaron un menor porcentaje de sensibilidad ante cefalosporinas, esto puede ser debido a que en este grupo se encontraron dos aislamientos de la categoría XDR, por lo tanto, es importante generalizar estos resultados con cautela.

La sensibilidad antimicrobiana acumulada según el área hospitalaria también mostró un comportamiento similar, donde los aislamientos de KP BLEE y KP no BLEE de pacientes en piso de hospitalización presentaron mayores porcentajes de sensibilidad a comparación de los aislamientos de pacientes en terapias intensivas. Esto, como se comentó previamente, se puede deber a factores de riesgo para presentar KP BLEE presentes en pacientes con estancia en estas áreas de cuidados intensivos.

Las debilidades de este estudio son la imposibilidad de generalizar hallazgos, la restricción del análisis a un solo tipo de organismo y la imposibilidad de establecer factores de riesgo asociados a las IAAS por KP. Por otra parte, la principal fortaleza de este estudio es la aportación de los reportes de sensibilidad antimicrobiana acumulada útiles para la toma de decisiones en nuestro ámbito hospitalario. Es importante continuar con la realización de un estudio y descripción de los factores de riesgo presentes en la población del HC CMN SXXI para padecer infecciones por KP BLEE y otras bacterias MDR, esto con el fin de ayudar a los médicos tratantes de pacientes cardiológicos a llevar a cabo una pronta identificación de estas infecciones y emplear un adecuado tratamiento empírico.

Conclusiones

En nuestro estudio se encontró un incremento inquietante en la prevalencia de IAAS por KP, así como un importante incremento en los aislamientos de KP BLEE a lo largo de los últimos años, teniendo como consecuencia un reto cada vez mayor para el tratamiento de estas infecciones. El monitoreo continuo de la sensibilidad antimicrobiana acumulada apoyará al médico tratante a tomar la mejor decisión en cuanto al tratamiento de estas enfermedades infecciosas, pues el uso imprudente de las distintas clases disponibles de antibióticos, como son las cefalosporinas y quinolonas, ha hecho que hoy en día varias bacterias se vuelvan resistentes a estas. Por lo tanto, la importancia de realizar cultivos y pruebas de sensibilidad adecuadas antes de utilizar antibióticos de clase superior, como son los carbapenémicos, para evitar el desarrollo de resistencia de

las bacterias contra ellos. Entre las acciones emprendidas por nuestro hospital ante el importante aumento de estas IAAS está la restricción del uso de cafalosporinas (tercera y cuarta generación) y de quinolonas como tratamiento empírico en pacientes con sospecha de IAAS, además de realizar constantes mejoras en la atención de la salud de los pacientes y la promoción de la higiene de manos como medidas para prevenir la propagación de estas bacterias multirresistentes.

Agradecimientos

A la Dra. Esmeralda Campos Aguirre, patóloga clínica adscrita al Banco Central de Sangre CMN SXXI, por su asesoría y continuas revisiones para la publicación de este artículo.

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

1. Effah CY, Sun T, Liu S, et al. Klebsiella pneumoniae: An increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):1-9. doi: 10.1186/S12941-019-0343-8/TABLES/5
2. Bengoechea JA, Sa-Pessoa J. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defenses. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43(2):123-44. doi: 10.1093/femsre/fuy043
3. Sathyavathy K, Madhusudhan BK. Review on Clinical Diseases Caused by Klebsiella. *J Pharm Res Int*. 2020;32(21):12-9. doi: 10.9734/jpri/2020/v32i2130745
4. Ahmadi M, Ranjbar R, Behzadi P, et al. Virulence factors, antibiotic resistance patterns, and molecular types of clinical isolates of Klebsiella Pneumoniae. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(3):463-72. doi: 10.1080/14787210.2022.1990040
5. Ndiaye I, Bissome-Sambre BA, Farma T, et al. Antibiotic Resistance and Virulence Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Klebsiella Pneumoniae Involved in Healthcare-Associated Infections in Dakar, Senegal. *Arch Microbiol Immunol*. 2023;7:65-75. Disponible en: <http://www.fotunejournals.com/antibiotic-resistance-and-virulence-factors-of-extendedspectrum-betalactamase-producing-klebsiella-pneumoniae-involved-in-healthcar.html>
6. Silva-Sanchez J, Garza-Ramos JU, Reyna-Flores F, et al. Extended-spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Causing Nosocomial Infections in Mexico. A Retrospective and Multicenter Study. *Arch Med Res*. 2011;42(2):156-62. doi: 10.1016/J.ARCMED.2011.02.004
7. Bush K. Classification for β -lactamases: historical perspectives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(5):513-22. doi: 10.1080/14787210.2023.2194633
8. Camargo-Mendoza JP, Ariza-Rodríguez DE. Risk factors for health care-associated infections by ESBL-producing germs in an intensive care unit of a public hospital in Bogotá D.C., Colombia. *Rev Fac Med (Bogotá)*. 2022;70(4):e200. doi: 10.15446/REVFACMED.V70N4.92755
9. Lutgring JD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(3):182-6. doi: 10.1053/J.SEMDP.2019.04.011
10. Kohlmann R, Gatermann SG. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. The Influence of Different Parameters in a Routine Clinical Microbiology Laboratory. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147965. doi: 10.1371/journal.pone.0147965
11. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para La Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de Las Infecciones Nosocomiales [Internet]. Diario Oficial de la Federación; México. 2009 [actualización 2009 11 20]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009#gsc.tab=0
12. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/J.1469-0691.2011.03570.X
13. Universidad Nacional Autónoma de México. Resistencia Antimicrobiana En México 2017 a 2020. Reporte de Los Hospitales de La Red PUCRA: Resistencia Antimicrobiana y Consumo de Antibióticos. México: Plan Universitario de Control de Resistencia Antimicrobiana; 2022. 38 p. Disponible en: <http://www.puis.unam.mx/divulgacion/docs/reportePUCRA17a20.pdf>
14. Fuentes-González MF, Ahumada-Topete VH. Incremento de resistencias antimicrobianas en bacteriemias. Reporte de un centro de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(3):284-91.
15. Denisuik AJ, Karlowsky JA, Adam HJ, et al. Dramatic rise in the proportion of ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae among clinical isolates identified in Canadian hospital laboratories from 2007 to 2016. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74 Suppl 4: iv64-71. doi: 10.1093/JAC/DKZ289
16. Al Bshabshe A, Al-Hakami A, Alshehri B, et al. Rising Klebsiella pneumoniae Infections and Its Expanding Drug Resistance in the Intensive Care Unit of a Tertiary Healthcare Hospital, Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12(8):e10060. doi: 10.7759/CUREUS.10060
17. Lai CC, Chen SY, Ko WC, et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324. doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2021.106324
18. Dunn SJ, Connor C, McNally A. The evolution and transmission of multi-drug resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: the complexity of clones and plasmids. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:51-6. doi: 10.1016/J.MIB.2019.06.004
19. Padmini N, Ajilda AAK, Sivakumar N, et al. Extended spectrum β -lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: critical tools for antibiotic resistance pattern. *J Basic Microbiol*. 2017;57(6):460-70. doi: 10.1002/JOBM.201700008
20. Huynh BT, Passet V, Rakotondrasoa A, et al. Klebsiella pneumoniae carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, genomic diversity and risk factors. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1287-99. doi: 10.1080/19490976.2020.1748257/SUPPL_FILE/KGMI_A_1748257_SM8065.ZIP
21. Ballén V, Gabasa Y, Ratia C, et al. Antibiotic Resistance and

- Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:738223. doi: 10.3389/FCIMB.2021.738223/BIBTEX
22. Ashwath P, Deekshit VK, Rohit A, et al. Biofilm Formation and Associated Gene Expression in Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Clinical Specimens. *Curr Microbiol.* 2022;79(3):1-10. doi: 10.1007/S00284-022-02766-Z/METRICS
 23. Lestari DC, Karuniawati A, Saharman YR, et al. Patients Infected by Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors and Outcomes. *eJournal Kedokteran Indonesia.* 2020;8(1):379722. doi: 10.23886/EJKI.8.10427
 24. Vance MK, Cretella DA, Ward LM, et al. Risk Factors for Bloodstream Infections Due to ESBL-Producing *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., and *Proteus mirabilis*. *Pharmacy.* 2023;11(2):74. doi: 10.3390/PHARMACY11020074
 25. Kim YA, Park YS, Kim B, et al. Prevalence and Risk Factors for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Colonization in Intensive Care Units. *Ann Lab Med.* 2020;40(2):164. doi: 10.3343/ALM.2020.40.2.164
 26. Ghaffarian F, Hedayati M, Ebrahim-Saraie HS, et al. Molecular epidemiology of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in intensive care units of a tertiary care hospital, North of Iran. *Cell Mol Biol.* 2018;64(7):75-9. doi: 10.14715/CMB/2018.64.7.13
 27. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, et al. Risk factors associated with extended-spectrum β -lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):139-45. doi: 10.1093/JAC/DKI180
 28. Jalal NA, Al-Ghamdi AM, Momenah AM, et al. Prevalence and Antibiogram Pattern of *Klebsiella pneumoniae* in a Tertiary Care Hospital in Makkah, Saudi Arabia: An 11-Year Experience. *Antibiotics.* 2023;12(1):164. doi: 10.3390/ANTIBIOTICS12010164

Anexo 1 Semáforo de perfil de sensibilidad acumulada de KP BLEE y KP no BLEE por año de aislamiento

Antibiótico	2020		2021		2022		2023	
	KP BLEE	KP no BLEE						
Amikacina	100	100	100	100	100	97	88	94
Ampicilina	0	14	0	6	0	0	0	0
Ampicilina/sulbactam	0	71	9	81	8	89	5	82
Cefalotina	0	100	0	100	0	92	0	91
Cefepima	0	100	0	100	3	100	5	91
Cefotaxima	0	100	0	100	0	97	0	94
Ceftarolina	0	100	0	100	0	100	0	91
Ceftazidima	0	100	0	100	0	100	2	91
Ceftriaxona	0	100	0	100	0	100	2	91
Cefuroxima (oral)	0	86	0	100	0	95	0	91
Cefuroxima (otra)	0	86	0	100	0	95	0	91
Ciprofloxacino	0	57	9	94	16	92	0	85
Ertapenem	100	100	100	100	97	100	93	97
Gentamicina	50	100	45	100	29	92	22	88
Meropenem	100	100	100	100	100	100	90	88
Nitrofurantoina	50	71	0	31	21	38	0	26
Norfloxacina	50	100	64	100	61	100	7	94
Trimetoprim/sulfametoxazol	0	71	18	88	11	89	2	88

Semaforización de sensibilidad antimicrobiana. Sensibilidad acumulada mayor al 90% en color verde, sensibilidad entre 80-89% color amarillo, sensibilidad menor al 80% color rojo

Transfusión sanguínea en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardiaco

Blood transfusion in patients undergoing heart transplant surgery

Aide Alejandra Toledo-González^{1a}, Esmeralda Campos-Aguirre^{2b}, José Ángel Cigarroa-López^{3c}

Resumen

Introducción: en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, una de las complicaciones más frecuentes es el sangrado. Existen factores de riesgo asociados a sangrado y transfusión durante o después de la cirugía cardíaca, por lo que la decisión de transfusión depende de características individualizadas de cada paciente.

Objetivo: determinar las características que influyeron en la transfusión, así como la frecuencia y proporción del uso de hemocomponentes.

Material y métodos: se identificaron los pacientes que se sometieron a trasplante cardiaco y la frecuencia de los que ameritaron transfusión. Se determinó la proporción del uso de hemocomponentes, las características de la intervención quirúrgica y los factores que influyeron en la transfusión y mortalidad.

Resultados: se incluyeron 19 pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardiaco. El 89.5% recibieron transfusión sanguínea. La cantidad promedio de hemocomponentes empleados durante la cirugía y hospitalización fue de 2.10 concentrados eritrocitarios, 1.10 plasmas fresco congelado y 0.89 aféresis plaquetaria. La Razón de momios de transfusión en cirugía fue de 1.4 para mortalidad.

Conclusiones: el 89.5% de los pacientes requirieron transfusión ya sea en cirugía (73.7%) o durante la hospitalización (68.4%). La edad, el tiempo de derivación cardiopulmonar y los días de estancia intrahospitalaria representaron riesgo para transfusión. La edad mayor de 45 años y la transfusión en hospitalización aumentan el riesgo de mortalidad.

Abstract

Background: In patients undergoing cardiac surgery, one of the most common complications is bleeding. There are risk factors associated with bleeding and transfusion during or after cardiac surgery. The decision of blood transfusion depends on the individualized characteristics of each patient.

Objective: To determine the characteristics that influenced blood transfusion, aside from the frequency and proportion of the use of blood components.

Material and methods: We identified patients who underwent heart transplant surgery and the frequency of those who required transfusion. The proportion of the use of blood components, the characteristics of the surgical intervention and factors that influenced transfusion and mortality were determined.

Results: We included 19 patients who underwent heart transplant surgery. 89.5% received blood transfusion. The mean amount of blood products used during surgery and hospitalization was 2.10 red blood cells, 1.10 fresh frozen plasma and 0.89 apheresis platelets. The odds ratio for transfusion in surgery was 1.4 for mortality.

Conclusions: 89.5% of the patients required blood transfusion either in surgery (73.7%) or during hospitalization (68.4%). Age, cardiopulmonary bypass time, and length of stay represented risk for transfusion. Age over 45 years and transfusion in hospitalization increase the risk of mortality.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Servicio de Laboratorio Clínico. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Servicio de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplantes. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0003-4910-0256^a, 0000-0002-9013-4701^b, 0000-0002-6860-3292^c

Palabras clave

Trasplante de Corazón
 Transfusión Sanguínea
 Transfusión de Componentes Sanguíneos
 Sangrado
 Mortalidad

Keywords

Heart Transplantation
 Blood Transfusion
 Blood Component Transfusion
 Hemorrhage
 Mortality

Fecha de recibido: 07/09/2023

Fecha de aceptado: 10/10/2023

Comunicación con:

Aide Alejandra Toledo González
 aile_252@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Aide Toledo-González AA, Campos-Aguirre E, Cigarroa-López JA. Transfusión sanguínea en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardiaco. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5648 doi: 10.5281/zenodo.10790452

Introducción

Haciendo un análisis sobre la productividad de trasplante de corazón en México del 2006 al 2019, en 2019 México ocupó el 12° lugar en cuanto a la tasa de trasplante cardíaco.¹

A pesar de los avances en farmacología y de los dispositivos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la morbilidad y la mortalidad a largo plazo siguen siendo altas y frecuentemente los pacientes progresan a insuficiencia cardíaca terminal.² Por lo tanto, el trasplante cardíaco es la única alternativa de tratamiento en un grupo seleccionado de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, en quienes se reporta una mejoría importante en la supervivencia y calidad de vida.³

Con el avance tecnológico, las intervenciones quirúrgicas han incorporado nuevos procedimientos y nuevos fármacos, disminuyendo así las pérdidas sanguíneas y necesidades transfusionales. Sin embargo, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, una de las complicaciones más frecuentes es el sangrado durante y después de la intervención quirúrgica y aunado al uso de la circulación extracorpórea y la hemodilución resultante; es frecuente la necesidad de transfusión sanguínea. Entre el 2% y el 6% de los pacientes tratados mediante un procedimiento de cirugía cardíaca tienen que ser reintervenidos por hemorragia y alrededor del 50% reciben algún tipo de hemocomponente.⁴

El uso de circulación extracorpórea (CEC) es el factor más importante en la aparición de hemorragia en cirugía cardíaca. La CEC produce hemodilución, disfunción plaquetaria y consumo de factores de coagulación; asimismo, el uso de heparina no fraccionada y su reversión inadecuada puede promover el sangrado.⁵ La hipotermia intraoperatoria y las dificultades técnicas que pueden surgir durante el procedimiento contribuyen al desarrollo de coagulopatía y hemorragia. En ocasiones, el sangrado resultante es mayor al habitual por lo que es necesario requerir de una cirugía de reintervención, que puede ser de tal magnitud que amerite la necesidad de una transfusión masiva, incrementando la morbimortalidad en estos pacientes.

La decisión de transfusión de hemocomponentes depende de las características individualizadas de cada paciente. Sin embargo, en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardíaco existen factores de riesgo relativos al paciente, los cuales se asocian a sangrado o transfusión durante o después de la cirugía cardíaca, como son: edad, sexo femenino, existencia de anemia preoperatoria, terapia anti-trombótica y uso de antiagregantes plaquetarios, coagulopatía preoperatoria, diabetes insulino dependiente, presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y baja fracción de eyección.⁶

Es evidente la relación existente entre la cirugía de trasplante cardíaco y el uso de hemocomponentes, y el hecho de que esta relación se asocia a un incremento en la mortalidad, así como de complicaciones que amplían la estancia hospitalaria. Actualmente no existen estadísticas en el número de pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardíaco, ni de la frecuencia con la que estos se transfunden.

Es imperante determinar la frecuencia de transfusión en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardíaco, así como conocer el tipo de hemocomponentes usados y las características biológicas individualizadas y del procedimiento quirúrgico que constituyen factores de riesgo para la necesidad transfusional.

Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo; retrospectivo. Se estudiaron los expedientes de pacientes de ambos sexos, mayores de 12 años que ingresaron para cirugía de trasplante cardíaco en el periodo del 01 abril 2016 al 31 abril 2023, se eliminaron los expedientes de los pacientes en los que se presentó como complicación perioperatoria el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y aquellos en los que no se cuenta con expediente clínico completo.

Se registraron los datos de los pacientes que ameritaron transfusión sanguínea. Se realizó el análisis descriptivo de las variables de interés, y las cualitativas se representaron en tablas de distribución de frecuencias simples y porcentajes; las variables cuantitativas, con base en su distribución, se expresaron por medio de media y desviación estándar, en caso de tener distribución normal, o mediana y rango intercuartil en caso de distribución libre (edad, hemoglobina pre y posquirúrgica, hematocrito posquirúrgico, sangrado, tiempo de isquemia, derivación cardiopulmonar, ratio de hemocomponentes). Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se utilizó *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, según la distribución. Se calculó la frecuencia y proporción de los diversos hemocomponentes transfundidos en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Se calculó la razón de momios para transfusión y mortalidad y finalmente se realizó una curva de supervivencia.

Se realizó una base de datos en Excel para iniciar la captura de datos y el programa estadístico SPSS V.24® para realizar el análisis descriptivo.

Resultados

De abril de 2016 a abril de 2023 se sometieron 22 pacientes a cirugía de trasplante cardíaco, 3 pacientes fueron eliminados debido a colocación de ECMO durante el procedimiento de trasplante cardíaco.

La frecuencia de trasplantes cardíacos realizados por año es la siguiente: 4 en 2016; 3 en 2017, 2018 y 2021; 0 en 2020; 1 en 2019 y 2023, y 7 en 2022. En el año 2020 no se realizó este tipo de procedimiento quirúrgico en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología debido a la pandemia por SARS-CoV-2, retomándose la reapertura del servicio en julio del 2021.

De los 19 pacientes que se incluyeron en el estudio 14 de ellos eran del sexo masculino y 5 del femenino, que corresponde a un 73.7% y 26.3%, respectivamente. La mediana de edad fue de 45 años (RIC: 41, 52). La comorbilidad más frecuente en la población fue DM2 e HAS (36.8%).

La mediana de la hemoglobina prequirúrgica fue de 13.8 (RIC: 12,16). Del total de pacientes 4 (21.1%) tuvieron el

antecedente de transfusión sanguínea y esta no tuvo asociación con algún procedimiento quirúrgico previo. La frecuencia de transfusión durante cirugía y hospitalización, fue muy similar entre ambos grupos, con 14 (73.7%) y 13 (68.4%) respectivamente.

Del total de pacientes incluidos, 17 (89.5%) recibieron transfusión sanguínea durante el procedimiento quirúrgico o durante la hospitalización, y 2 (10.5%) no presentaron transfusión en ningún momento. Se realizó una comparación de las características entre ambos grupos y únicamente se encontró significancia estadística en la hemoglobina prequirúrgica. En el **cuadro I** se muestran las características basales de la población en general y las características entre los transfundidos y no transfundidos.

Se realizó una comparación de los factores relativos al procedimiento quirúrgico y la maniobra transfusión y se obtuvo la razón de momios para la misma, la cual se muestra en el **cuadro II**, encontrándose como factores de riesgo: la edad, el tiempo de derivación cardiopulmonar y los días de estancia intrahospitalaria (DEIH). El sangrado mayor a 400 mL durante la cirugía y el uso de ácido tranexámico

Cuadro I Características basales de la población sometidos a cirugía de trasplante cardíaco

Características	n = 19 n (%)	Transfusión n = 17 n (%)	No transfusión n = 2 n (%)	p
Edad, mediana (RIC); años	45.26 (41, 52)	50 (44, 52)	48 (33, 48)	0.749*
Sexo				
Femenino	5 (26.3)	5 (29.4)	0 (0)	0.532**
Masculino	14 (73.7)	12 (70.6)	2 (100)	
Diagnóstico prequirúrgico				
Miocardiopatía no isquémica	14 (73.6)	13 (76.5)	1 (50)	0.468**
Miocardiopatía restrictiva	5 (26.3)	4 (23.5)	1 (50)	
Antecedente de transfusión				
Sí	4 (21.1)	4 (23.5)	0 (0)	0.614**
Hemoglobina prequirúrgica, mediana (RIC); g/dL	13.8 (12, 16)	13.8 (11.9, 15.15)	17.35 (16.7, 17.35)	0.023*
Comorbilidades				
HAS	7 (36.8)	7 (41.2)	0 (0)	0.386**
DM2	7 (36.8)	6 (35.6)	1 (50)	0.614**
Obesidad	4 (21.1)	3 (17.6)	1 (50)	0.386**
ERC	4 (21.1)	4 (23.5)	0 (0)	0.614**
Transfusión durante cirugía				
Sí	14 (73.7)	----	---	----
Transfusión durante hospitalización				
Sí	13 (68.4)	----	---	----

*Chi cuadrada de Pearson

**Chi cuadrada de Fisher

*U de Mann-Whitney

RIC: rango intercuartílico; HAS: hipertensión arterial sistémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica

muestran tendencia al riesgo, mientras que el uso de otros medicamentos (fibrinógeno, complejo protrombínico) muestra tendencia como factor protector.

Del total de pacientes incluidos en este estudio, 15 viven (78.9%) y 4 (21.05%) fallecieron. De los pacientes finados, 3 fallecieron durante la cirugía y 1 durante su segunda hospitalización. La figura 1 muestra el análisis de la distribución de la supervivencia.

Dado que en la literatura se ha encontrado una asociación entre la transfusión y la mortalidad en los pacientes que se someten a cirugía, se realizó un análisis de riesgo para

mortalidad. En el cuadro III se muestra la razón de momios (RM) para mortalidad, siendo factores de riesgo: la edad mayor a 45 años y la transfusión durante la hospitalización. Asimismo, los niveles de hemoglobina prequirúrgica menores a 12 g/dL, la transfusión realizada durante la cirugía, así como los DEIH superiores a 12 y el uso de protamina y ácido tranexámico, muestran tendencia al riesgo. Se identificaron como factores protectores el uso de tromboelastometría rotacional (ROTEM) durante el procedimiento quirúrgico y un sangrado menor a 400 mL durante la cirugía.

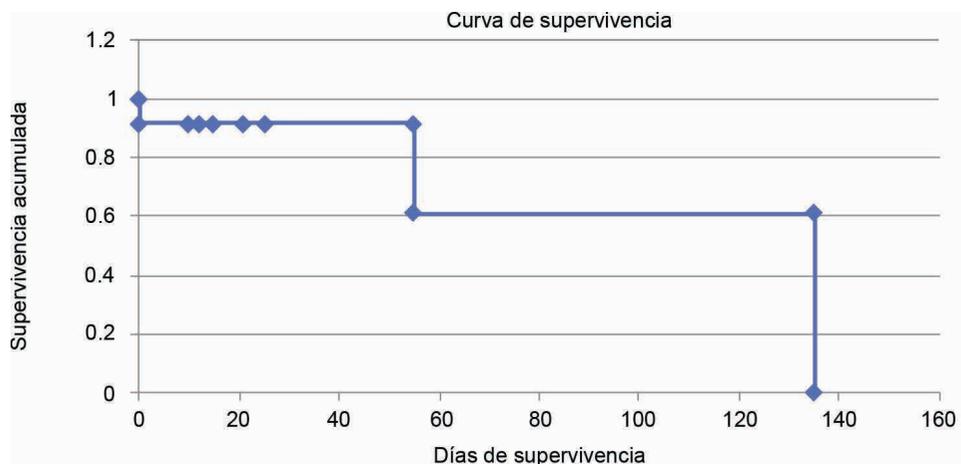
La cantidad promedio de productos sanguíneos empleados durante la intervención quirúrgica y la hospitalización

Cuadro II Razón de momios para transfusión

	Transfusión		RM	IC95%	
	Si n = 17	No n = 2		Superior	Inferior
Edad > 45	11 (64.7)	1 (50)	1.833	34.849	0.096
Antecedente de transfusión	4 (21.1)	0 (0)	0.867	1.057	0.711
Hemoglobina pre qx menor a 12 g/dL	5 (29.4)	0 (0)	0.857	1.062	0.692
Hematocrito post qx (menor a 30%)	4 (23.5)	0 (0)	0.867	1.057	0.711
Sangrado cirugía (mayor a 400 mL)	8 (47.1)	2 (100)	1.250	1.704	0.917
DEIH mayor a 12	10 (58.8)	1 (50)	1.429	26.895	0.76
Protamina	14 (73.7)	0 (0)	0.600	1.227	0.293
Ácido tranexámico	10 (56.2)	2 (100)	1.2	1.546	0.932
Otros medicamentos	4 (23.5)	1 (50%)	0.308	6.117	0.015
Transfusión autóloga	8 (42.1)	1 (50)	0.889	16.661	0.47
Recuperador celular	15 (88.2)	1 (50%)	0.711	1.599	0.316
DCP > 129	11 (64.7)	1 (50)	1.83	34.849	0.096
TI > 187	4 (23.5)	0 (0)	0.867	1.057	0.711

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza; DEIH: días de estancia intrahospitalaria; DCP: derivación cardiopulmonar; TI: tiempo de isquemia

Figura 1 Distribución de la supervivencia, mediante el estimador de Kaplan-Meier



Cuadro III Razón de momios para mortalidad

	Viven		RM	IC95%	
	Sí n = 15	No n = 4		Superior	Inferior
Edad > 45 *	11 (73.3)	1 (25)	3.759	31.621	0.445
Transfusión en cirugía	10 (66.7)	4 (100)	1.4	1.950	1.005
Transfusión en hospitalización	11 (73.3)	2 (50)	2.750	26.607	0.284
Hemoglobina pre qx menor a 12 g/dL	4 (26.7)	1 (25)	1.091	13.778	0.086
Sangrado cirugía (mayor a 400 ml)	7 (46.7)	3 (75)	0.292	3.483	0.024
DEIH mayor a 12	9 (60)	2 (50)	1.5	13.749	0.164
Protamina	10 (66.7)	4 (100)	1.400	1.950	1.005
Ácido tranexámico	8 (53.3)	4 (100)	1.500	2.238	1.005
TI > 187	3 (20)	1 (25)	0.750	10.025	0.056
DCP > 129	9 (60)	3 (75)	0.50	6.017	0.42
Recuperador celular	12 (80)	4 (100%)	1.333	1.769	1.005
ROTEM	6 (40)	3 (75)	0.222	2.674	0.18

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza; DEIH: días de estancia intrahospitalaria; TI: tiempo de isquemia; ROTEM: tromboelastometría rotacional

fue de 2.10 concentrados eritrocitarios (CE), 1.10 plasmas frescos congelados (PFC), 0.89 aféresis plaquetaria (AFP) y 0 crioprecipitados.

La media de cada uno de los hemocomponentes usados solo en cirugía es de CE: 1.68, AFP: 0.84, PFC: 1.53, crioprecipitados: 0. La media de cada uno de los hemocomponentes usados solo en hospitalización es de CE: 2.52, AFP: 0.94, PFC: 0.68, crioprecipitados: 0. En el cuadro IV se muestra la media de distribución de cada uno de los hemocomponentes usados durante la intervención quirúrgica y hospitalización.

Discusión

La prevalencia del género de los receptores en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología ha tenido la misma tendencia, siendo mayor en el sexo masculino. Esto coincide con las estadísticas reportadas, de acuerdo con Rodríguez Caballero *et al.* el sexo masculino estuvo implicado en un 93%. Es conocido que la patología cardiovascular tiene una mayor prevalencia y aparece a edades más tempranas en los varones. Sin embargo, en las

mujeres suele debutar más tardíamente, saliendo muchas veces del rango de edad recomendado para ser candidatos a trasplante.³

Dentro de las características basales de los pacientes podemos observar que tanto la DT2 como la HAS fueron las enfermedades crónicas degenerativas con mayor prevalencia en los pacientes incluidos en este estudio. Sin embargo, de acuerdo con un análisis de mortalidad y estancia hospitalaria en cirugía cardíaca en México elaborado por Rodríguez Hernández *et al.*, la enfermedad crónica más prevalente en este tipo de pacientes es la HAS.⁷

En un informe de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) de trasplantes de corazón realizados en el mundo entre 1992 y 2018, la edad promedio de los receptores en Estados Unidos incrementó de 53 a 57 años, y se mantiene constante en Europa y otras áreas del mundo (54 y 51 años, respectivamente).⁸ La mediana de edad en este grupo de estudio es de 45 años y es inferior a las estadísticas, lo que permite que la población sometida a cirugía de trasplante cardíaco tenga una esperanza de vida mayor y sea económicamente productiva.

Cuadro IV Media de productos sanguíneos

	Cirugía y hospitalización	Cirugía	Hospitalización
CE	2.10	1.68	2.52
AFP	0.89	0.84	0.94
PFC	1.10	1.53	0.68
Crioprecipitados	0	0	0

CE: concentrado eritrocitario; AFP: aféresis plaquetaria; PFC: plasma fresco congelado



Dentro de las indicaciones para trasplante cardiaco, de acuerdo con la ISHLT, la etiología más frecuente es la isquémica en un 42% de los casos; sin embargo, en el grupo incluido en este estudio el diagnóstico principal fue la miocardiopatía no isquémica en un 76.3%, lo que coincide con las estadísticas más actuales. Un centro en Argentina publicó que en los últimos 16 años, la etiología isquémica ha disminuido de 87% en los primeros años al 31% de las causas en la actualidad.⁹ En el registro de trasplante cardiaco de España la causa no isquémica prevalece en la actualidad (39 frente al 29% de la causa isquémica).¹⁰

La anemia es la afectación más común dentro de las patologías hematológicas en estos pacientes.¹¹ Se ha evidenciado que un nivel bajo de hemoglobina previo a cirugía cardiovascular se asocia con incremento de la morbimortalidad y de complicaciones posoperatorias, tales como aumento del riesgo de disfunción renal posoperatoria y de la estancia hospitalaria mayor a siete días.¹¹

El paciente con cardiopatía es más susceptible a la isquemia orgánica y a la disminución del transporte de oxígeno secundario a la anemia.¹² Los niveles de hemoglobina (Hb) menores a 10 g/dL constituyen un predictor de injuria renal, daño neurológico, sangrado y disfunción plaquetaria.⁶

La prevalencia de anemia preoperatoria en pacientes ingresados para cirugía cardiaca a esta institución, es semejante a la reportada en las estadísticas. Se han realizado investigaciones que buscan determinar la prevalencia de anemia previa a una cirugía cardiaca, encontrando que puede variar entre el 22 y 30 %, ¹¹ en nuestro grupo de estudio representó un 26.3%. Como era esperado, el grupo transfundido tuvo una mediana de hemoglobina menor respecto al grupo no transfundido, por lo que fue un factor determinante en la necesidad de transfusión sanguínea.

La CEC provoca un estado procoagulante que favorece una situación prohemorrágica (al consumir factores de la coagulación y plaquetas) agravada por la hemodilución y la activación de la fibrinólisis,¹³ y tiene como propósito perfundir y proteger los órganos, manteniendo un aporte de sangre y oxígeno a los tejidos durante el periodo de intervención quirúrgica. Sin embargo, dentro de las alteraciones que provoca en el paciente con CEC se pueden mencionar: cambios agudos de temperatura, hemodilución, y cambios constantes de flujo. Situación que conlleva a que el paciente con CEC se someta a riesgos y complicaciones como embolias, trastornos de la coagulación, alteraciones de la inmunidad, activación del sistema de respuesta inflamatoria y respuesta neuroendócrina.¹⁴

Durante la CEC, la sangre en contacto con el material utilizado en hemodinámica activa la cascada de la coagula-

ción, por lo que la administración de heparina no fraccionada inhibe esta reacción y previene la formación de trombos.¹⁵

La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria se consideran la principal anomalía responsable del sangrado luego de cirugía cardiaca con CEC.⁶ Dentro de este estudio, de las características de la cirugía de trasplante cardiaco que influyeron en la transfusión durante el procedimiento quirúrgico, se encuentran: sangrado mayor a 400 mL y la derivación (DCP) superior a 129, ambas representaron riesgo para transfusión sanguínea.

Dentro de los factores riesgo asociados a sangrado o transfusión se encuentran los relativos al proceso en donde se incluye la falta de algoritmos de transfusión guiados por *Point Of Care Test* (POCT). El tiempo de coagulación activado se realiza en el mismo lugar donde se atiende al paciente, y se utiliza para monitorizar el estado de coagulación y ajustar la dosis de heparina en los procedimientos intervencionistas.¹⁵ En este estudio se hace uso del tiempo de coagulación activado en un 35% de los pacientes.

La hiperfibrinólisis se desencadena por la activación de la coagulación al entrar en contacto la sangre con el circuito, por el activador tisular del plasminógeno inducido por niveles altos de bradicinina y por la disminución de su inhibición.¹⁶ Las guías europeas y las estadounidenses hacen indicación de los fármacos antifibrinolíticos como profilácticos para disminuir el sangrado, las transfusiones y la necesidad de reintervención en pacientes de cirugía cardiaca.¹⁷

El ácido tranexámico es un inhibidor directo del plasminógeno, tiene la finalidad de disminuir el sangrado posoperatorio y el empleo de hemoderivados en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea^{18,19} y es entre 5-10 veces más potente que el ácido épsilon-amino-caproico. En el análisis de los pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardiaco el uso de ácido tranexámico mostró tendencia al riesgo para transfusión, sin embargo, esto puede estar asociado a la cantidad de pacientes en los que se empleó este antifibrinolítico, que es de un 60% del total de transfundidos.

Dentro de las *Directrices sobre el manejo de la sangre del paciente en cirugía cardiaca*, los tests viscoelásticos de la coagulación ofrecen un diagnóstico rápido y preciso de las causas de la hemorragia y permiten un tratamiento individualizado y dirigido por objetivos.²⁰ La transfusión sanguínea durante la intervención quirúrgica estuvo guiada en un 47.1 % por la realización de una tromboelastometría rotacional (ROTEM) y aunque no se encontró como factor protector, tampoco representó un riesgo para transfusión.

El manejo de la sangre del paciente es un protocolo individualizado basado en la evidencia, que se utiliza en el

entorno perioperatorio para reducir las tasas de sangrado y transfusión perioperatorias.²¹ El *Patient Blood Management* (PBM) se refiere al manejo hemático del paciente y son estrategias, para optimizar la evolución de los pacientes mediante el manejo y preservación de su sangre.²²

La hemodilución normovolémica aguda (HNA) es la extracción de sangre total de un paciente, mientras se restaura el volumen de sangre circulante con un líquido celular poco antes de una pérdida sanguínea que se prevé significativa.²³ En este estudio, esta se realizó en el 47.3% de la población; sin, embargo, de este porcentaje, un 88% también recibió transfusión alogénica, por lo que no presentó un factor protector para la transfusión sanguínea. Los reportes de la literatura, refieren que la HNA logra una reducción significativa, pero clínicamente irrelevante, del sangrado posoperatorio.

En un paciente con anemia existen mecanismos adaptativos cuando hay una disminución de las cifras de hemoglobina, es en este contexto donde surge la terapia restrictiva frente a la terapia liberal.

En los pacientes de trasplante cardiaco posoperados en esta institución, en quienes hubo transfusión durante la hospitalización, los valores de hemoglobina posquirúrgica los clasifican en anemia grado I de la OMS en un 55%, un 30% con anemia grado II de la OMS y un 15% no presentó anemia.

Por lo que, de acuerdo con estos valores de hemoglobina utilizados como punto de corte para la terapia transfusional, la terapia liberal predomina respecto a la restrictiva.

Sin embargo, el estudio TITRe2 marca la tendencia de un umbral de transfusión restrictiva. El estudio TRICS-III analiza pacientes de riesgo quirúrgico moderado-alto y afirma que se pueden tolerar cifras de hemoglobinas de hasta 7.5 mg/dL, por lo que la política transfusional restrictiva ofrece el beneficio del ahorro de recursos y menor número de complicaciones relacionadas con la transfusión de sangre alogénica.²⁴

La cantidad promedio de productos sanguíneos empleados durante la intervención quirúrgica y la hospitalización fue de CE: 2.10, PFC: 1.10, AFE: 0.89 y 0 crio precipitados. El CE fue el componente que más se utilizó tanto en cirugía de trasplante cardiaco como en hospitalización, teniendo una media superior para la transfusión durante la hospitalización. Sin embargo, la media de cada uno de los componentes sanguíneos fue mayor en cirugía para el PFC, y le sigue en frecuencia para hospitalización la aféresis plaquetaria.

La transfusión de glóbulos rojos es un factor de riesgo

independiente para el aumento de DEIH en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo, en la población de estudio una estancia hospitalaria prolongada se asocia a un factor de riesgo tanto para transfusión como para mortalidad. Encontrándose, específicamente, la transfusión durante la hospitalización como factor de riesgo para la mortalidad. Bashour *et al.* encontraron una mortalidad del 33% después de cirugía cardíaca en pacientes que tuvieron una estancia en la UCI mayor de 10 días consecutivos.²⁵ La mortalidad esperada a los 30 días del trasplante es de alrededor del 5 al 10%.³ En nuestro estudio la mortalidad dentro de los primeros 30 días corresponde a un 13%.

La incidencia de la transfusión de sangre perioperatoria va del 40 al 90%.²⁶ En este análisis la población transfundida representa un 89%. En lo que respecta a la supervivencia se estima una sobrevida en el primer año pos trasplante cardíaco del 81 al 85%,²⁷ encontrándose en este estudio una supervivencia del 93.3%.

Las transfusiones tienen efectos y reacciones adversas que incluyen: complicaciones cardíacas, respiratorias y renales; sensibilización inmunológica, transmisión de microorganismos, reacciones febriles hemolíticas y no hemolíticas, así como aumento en la estancia hospitalaria. Aunque las reacciones transfusionales son relativamente raras, estas varían en gravedad, por ello es crucial que los profesionales de la salud estén informados sobre los riesgos y beneficios de las transfusiones.²⁸ En la actualidad, la seguridad transfusional es una prioridad a nivel mundial, no solo en la detección de enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión, sino también en el control de la cadena transfusional,²⁹ por lo que los resultados negativos asociados y los costos adicionales de las transfusiones exigen que las estas se realicen de manera óptima.

Conclusiones

El trasplante cardiaco es la opción terapéutica para pacientes en un estado avanzado de insuficiencia cardiaca, en quienes se han agotado otras alternativas terapéuticas. En los últimos 7 años se han realizado 22 trasplantes cardíacos en la UMAE Cardiología Siglo XXI. De este estudio podemos deducir que los requerimientos transfusionales en pacientes sometidos a cirugías de trasplante cardiaco son muy altos y, considerando el momento en el cual se realiza la transfusión, esta tiene la misma frecuencia tanto en el grupo que se transfunde durante la cirugía como el de hospitalización. Se encontraron factores que representan riesgo para transfusión como la edad, el tiempo de derivación cardiopulmonar y los DEIH, por lo cual es importante implementar medidas adicionales para disminuir la necesidad de transfusión en pacientes que presenten dichos fac-

tores de riesgo, ya que tanto la edad mayor de 45 años como la transfusión en hospitalización aumentan el riesgo de mortalidad.

Este estudio tiene como trascendencia que contribuirá a establecer protocolos de transfusión sanguínea en pacientes que ingresan programados para cirugía de trasplante cardíaco. Sin embargo, se tuvo como limitante la cantidad de pacientes que ingresaron a cirugía de trasplante cardíaco, por lo que no se encontró significancia estadística entre las variables determinadas y los requerimientos trans-

fusionales. Pero si se puede inferir que una adecuada aplicación de estrategias, como son mantener los valores de hemoglobina preoperatoria dentro de valores de referencia son de utilidad para disminuir los eventos transfusionales y sus complicaciones.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Argüero-Sánchez R, Olivares-Durán EM, Sánchez-Ramírez O. Trasplante de corazón en México. Análisis de la productividad 2006-2019 y comparativa panamericana e ibérica. *Gac Med Mex.* 2022;158(2):93-100. doi: 10.24875/GMM.21000726
- Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac Transplantation Current Outcomes and Contemporary Controversies. *JACC Heart Fail.* 2017;5(12):857-68. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.021
- Rodríguez-Caballero IF, Paredes GN, Torres-Rodríguez AM, et al. Evaluación de resultados en una serie de pacientes con trasplante cardíaco: experiencia en el Instituto Nacional de Cardiología. *Rev virtual Soc Parag Med Int.* 2023;10(1):123-30. doi: 10.18004/rvspmi/2312-3893/2023.10.01.123
- Castedo E, Martínez-Cabeza P, Miró M, et al. Aplicación de un programa de ahorro de sangre en cirugía cardíaca: análisis y resultados. *Cirugía Cardiovasc.* 2023;30(1):17-23. doi: 10.1016/j.circv.2022.07.003
- Vallés-Torres J, Gallego-Ligorit L, González-Rodríguez VP, et al. Evaluation of the rotational thromboelastometry guided coagulation management in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;52(4):390-8. doi: 10.25237/revchilanestv52n04-11
- Delgado F, Machado W, Machado G. Prevención y manejo del sangrado en cirugía cardíaca. *Rev Urug Cardiol.* 2020;35(5):234-74. doi: 10.29277/cardio.35.3.16
- Rodríguez-Hernández A, García-Torres M, Reta EB, et al. Analysis of mortality and hospital stay in cardiac surgery in Mexico 2015: Data from the National Cardiology Institute. *Arch Cardiol Mex.* 2018;88(5):397-402. doi: 10.1016/j.acmx.2017.11.004
- Careaga-Reyna G. Experience acquired after 34 years of the first heart transplantation in Mexico. *Gac Med Mex.* 2023;159(1):69-74 doi: 10.24875/GMM.22000282
- Peradejordi-Lastras MA, Favaloro LE, Vigliano C, et al. Outcomes of Heart Transplantation Based on Recipient's Clinical Profile: 21-Year Experience. *Rev Argent Cardiol.* 2016; 84(3):234-42. doi: 10.7775/rac.es.v84.i3.8150
- González-Vilchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 32nd Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(11):962-70. doi: 10.1016/j.rec.2021.08.001
- Orozco-Castrillón S, Carvajal-Mazuera A, Rendón-Hoyos A. Prevalencia de anemia previa a cirugía cardiovascular programada y su asociación con transfusiones sanguíneas en una institución de salud en Pereira. *Ces Medicina.* 2017;31(2):136-43. doi: 10.21615/cesmedicina.31.2.2
- Ramos-Malcuori C, Hernández-Victoria M, Giménez D, et al. Morbilidad postoperatoria asociada a ferropenia y anemia no severa preoperatorias en cirugía cardíaca electiva. *Rev Urug Cardiol.* 2021;37(1):e204. doi: 10.29277/cardio.37.1.14
- Jiménez-Rivera JJ, Llanos-Jorge C, López-Gude MJ, et al. Manejo perioperatorio en cirugía cardiovascular. *Med Intensiva.* 2021;45(3):175-83. doi: 10.1016/j.medin.2020.10.006
- Cerón-López E. Fenómeno isquemia/reperusión en cirugía cardiovascular durante circulación extracorpórea. *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil.* 2021;2(3):30-41. doi: 10.51597/rmicg.v2i3.79
- Damián A, García L, Rodríguez-Benítez T, et al. Variabilidad En La Medición Del Tiempo de Coagulación Activado Según El Tipo de Cubeta Utilizada. *Enfer Cardiol.* 2021; 83: 22-7. Disponible en: https://enfermeriaencardiologia.com/media/acfupload/62725f508c3e4_Enferm-Cardiol.-2021-2883_3.pdf
- Berro M. Puesta al día transfusion masiva. *Rev Med Urug.* 2023;39(2):e401. doi: 10.29193/RMU.39.2.6
- Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, et al. "Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management" (SIR4PBM). *Perioper Med.* 2017;6:5. doi: 10.1186/s13741-017-0061-8
- Peña-Borras JJ, Llagunes J, Carmona P, et al. Ácido tranexámico en cirugía cardíaca. ¿qué dosis es segura? *Cirugía Cardiovasc.* 2015;22(5):248-52. doi: 10.1016/j.circv.2014.04.003
- Peña-Borras JJ, Pajares-Moncho A, Puig J, et al. Ácido tranexámico en cirugía cardíaca: ¿las dosis bajas son suficientes? *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2021;68(10):576-83. doi: 10.1016/j.redar.2021.02.008
- Rodríguez-Martín I, Sánchez-Mora C, Sánchez-Margalet V. Implantación de la tromboelastometría en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Resúmenes presentados al 31 Congreso de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología 2020. Implantación de la tromboelastometría en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. *REC: interventional cardiology.* 2021; 2(4): 318-19. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7856703>
- Terwindt LE, Karlas AA, Eberl S, et al. Patient blood management in the cardiac surgical setting: An updated overview. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(4):397-407. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.015
- Perez-Calayud AA, Mejía-Gómez LJ, Vilchis-Rentería JS, et al. Guía de Práctica Clínica. Manejo Hemático del Paciente.

- Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2020. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-830-20/ER.pdf>
23. Santiago-López J, León-Ramírez V, Pérez-Maldonado CI. Role of hemodilution in postoperative infections in patients undergoing cardiac surgery. *Rev Mex Anesthesiol.* 2022;45(3):172-7. doi: 10.35366/105589
 24. Salgado-Martínez M, Santiago-León L. Cumplimiento de La Política Transfusional Restrictiva En El Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular 2019-2021. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2022;38(4):e1710
 25. Polo-Gutierrez G, Silva-Tejada HA, Martinez-Ninanqui FW, et al. Análisis de las cirugías cardíacas y mortalidad operatoria en el Instituto Nacional Cardiovascular durante el 2022. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 2023;4(2):55-61. doi: 10.47487/apcyccv.v4i2.287
 26. Tempe DK, Khurana P. Optimal Blood Transfusion Practice in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(6):2743-5. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.051
 27. Gómez-Mesa JE, Peña-Zárate E, Zapata-Zárate IL, et al. Factors associated with mortality in the first year post-cardiac transplantation. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(4):223-31. doi: 10.1016/j.rccar.2019.09.007
 28. Arias-Rojas GA, Delgado-Solano VF, Navas-Contreras MG. Reacciones transfusionales agudas, complicación de cuidado en la práctica clínica. *RMS.* 2023;8(6):e1064. doi: 10.31434/rms.v8i6.1064
 29. Palomino-Morales R. Hemovigilancia, “la piedra angular en la seguridad transfusional intrahospitalaria”. Experiencia multicéntrica. *Rev Mex Med Transfus.* 2022;14 Suppl 1:s64-5. doi: 10.35366/107028

Evaluación de la calidad preanalítica en el laboratorio de microbiología

Pre-analytical quality assessment in the microbiology laboratory

Meztlí Monserrat Carbajal-Vázquez^{1a}, María Guadalupe Carrillo-Montes^{2b}, Roxana Blanca Rivera-Leaños^{1c}, Verónica Alicia Farias-Basurto^{1d}, César Bárcena-Molina^{3e}

Resumen

Introducción: los errores en la fase preanalítica del laboratorio de microbiología merman la seguridad del paciente y generan gastos adicionales. En México no contamos con sistemas para evaluación y monitoreo de la fase preanalítica, se proponen indicadores de calidad para mejora continua.

Objetivo: identificar los principales motivos de rechazo de muestras respiratorias en el laboratorio de microbiología y evaluar la utilidad de indicadores de calidad preanalítica.

Material y métodos: estudio transversal. Revisión de solicitudes del laboratorio de microbiología de agosto 2022 a julio 2023, se calculó la frecuencia de rechazo e identificación de los principales motivos del mismo, se analizó por medio de indicadores de calidad basados en la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

Resultados: de 3530 solicitudes de procesamiento, 582 eran de muestras respiratorias (16.48%), 44 muestras rechazadas por errores preanalíticos (7.56%), las principales causas identificadas: error de transcripción 22.7%, error de identificación 20.4%, muestras que no cumplen criterios de Murray-Washington 25.0%, errores en la obtención/recogida de muestra 20.4%, muestras con defectos en la conservación 4.5% y muestras sin identificar: 6.8%.

Conclusiones: se identificaron las principales causas de rechazo, al análisis con los indicadores de calidad preanalítica se encontraron en niveles deseables y en rangos de referencia, solo 4 fueron útiles para implementar a largo plazo.

Abstract

Background: Errors in the pre-analytical phase of the microbiology laboratory reduce patient safety and generate additional expenses. In Mexico we do not have systems for evaluation and monitoring of the pre-analytical phase; quality indicators are proposed for continuous improvement.

Objective: Identify the main reasons for rejection of respiratory samples in the microbiology laboratory and evaluate the usefulness of preanalytical quality indicators.

Material and methods: Cross-sectional study. Review of microbiology laboratory applications from August 2022 to July 2023, calculated the frequency of rejection and identification of the main reasons for it, it was analyzed using quality indicators based on the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

Results: Of 3530 processing requests, 582 were for respiratory samples (16.48%), 44 samples rejected due to pre-analytical errors (7.56%), the main causes identified: Transcription error 22.7%, identification error 20.4%, Samples that do not comply Murray-Washington criteria 25.0%, Errors in obtaining/collecting samples 20.4%, Samples with defects in conservation 4.5%, Unidentified samples: 6.8%.

Conclusions: The main causes of rejection were identified; upon analysis with the preanalytical quality indicators, they were found at desirable levels and in reference ranges; only 4 were useful for long-term implementation.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Laboratorio. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Unidad de Educación e Investigación, Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación en Salud. Ciudad de México, México

³Instituto de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado, Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez, Servicio de Cardiología. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0009-9884-3762^a, 0000-0001-8812-3555^b, 0009-0009-1366-3675^c, 0009-0006-4669-7271^d, 0009-0006-7000-0315^e

Palabras clave
 Fase Preanalítica
 Control de Calidad
 Microbiología
 Investigación

Keywords
 Pre-Analytical Phase
 Quality Control
 Microbiology
 Research

Fecha de recibido: 02/09/2023

Fecha de aceptado: 16/10/2023

Comunicación con:

Meztlí Monserrat Carbajal Vázquez
 mcv8955@gmail.com
 55 1521 2271

Cómo citar este artículo: Carbajal-Vázquez MM, Carrillo-Montes MG, Rivera-Leaños RB *et al.* Evaluación de la Calidad preanalítica en el laboratorio de microbiología. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5633 doi: 10.5281/zenodo.10790465

Introducción

La fase preanalítica inicia desde la solicitud del examen y termina con el procesamiento analítico. Es la etapa con mayor probabilidad presentar errores, por lo que es importante identificarlos, controlarlos y prevenirlos;¹ el uso de indicadores de calidad es una herramienta que permite monitorear el desempeño del laboratorio clínico e identificar la fuente de los errores preanalíticos.² A nivel internacional se han implementado modelos para detección de riesgos y disminución de los errores con orientación hacia la seguridad del paciente.³ La mayoría de los programas se enfoca en la fase analítica, y existen pocos programas dirigidos a la fase preanalítica, aun cuando la mayoría de los errores ocurren en esta fase, aunado a esto, hay muy pocos estudios sobre calidad preanalítica enfocados al laboratorio de microbiología y este contribuye de forma importante para la prevención y control de infecciones intrahospitalarias, diagnóstico y tratamiento guiado por susceptibilidad antimicrobiana.⁴

A nivel nacional y en el caso específico de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el mayor porcentaje de infecciones asociadas al cuidado de la salud corresponde a la neumonía asociada a ventilación mecánica (28.5%) y a la neumonía no asociada a la ventilación mecánica (5.1%).⁵ Siendo estas las complicaciones más frecuentes, y teniendo en cuenta que dependen del diagnóstico microbiológico, se considera importante conocer el estado de la fase preanalítica del laboratorio de microbiología de esta unidad al identificar las principales causas de rechazo de las muestras respiratorias, conocer el porcentaje y frecuencia, así como evaluar la utilidad de la aplicación de 6 indicadores de calidad preanalítica basados en la IFCC, para seguimiento a largo plazo.⁶ Con ello se pretende generar datos para otros laboratorios clínicos que deseen implementar vigilancia de la fase preanalítica para su mejora continua.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal en el cual se revisaron las solicitudes de procesamiento de las muestras dirigidas al laboratorio de microbiología de la UMAE Cardiología, de agosto 2022 a junio 2023. De estas se evaluaron las que correspondían al estudio del tracto respiratorio, se realizó el conteo de las solicitudes rechazadas y se registró el motivo. En el laboratorio de microbiología de la UMAE de Cardiología se consideran criterios de rechazo: aquellas solicitudes con datos insuficientes o erróneos del paciente (nombre incompleto, error en el nombre y apellidos, o que estos no coincidan con el número de seguridad social/registro), solicitudes que no cuenten con nombre, firma y/o matrícula del médico solicitante, servicio de procedencia de

la muestra, solicitudes donde no especifique el método de obtención de muestra, hora de obtención y si estuvo o no en refrigeración (de ser necesario), solicitudes o etiqueta del contenedor de la muestra con letra ilegible, muestras sin etiquetado de identificación, falta de concordancia entre el diagnóstico o estudio solicitado y el tipo de muestra que se envía, falta de concordancia entre la identidad del paciente registrado en la etiqueta del contenedor y la registrada en la solicitud, solicitudes para cultivos en intervalos inferiores a 48 horas (muestras repetidas), expectoraciones recogidas durante 24 horas, muestras que hayan permanecido más de 2 horas a temperatura ambiente (sin conservación adecuada), esputos y muestras de aspirado endotraqueales que no cumplieran los criterios de Murray y Washington.

Con los datos obtenidos se creó una base en Excel y se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de errores preanalíticos para obtener la tasa de rechazo general de todas las muestras y, posteriormente, el porcentaje de rechazo por cada una de las causas.

Selección de indicadores de calidad preanalítica y cálculo

Se realizó la revisión de la literatura y normativa disponibles, seleccionando los indicadores más relevantes y acordes a las causas de rechazo que se encontraron en nuestro laboratorio.⁷ Se elaboró una plantilla para cada indicador que incluyó: código, nombre del indicador, definición, fórmula, especificaciones de rendimiento, periodicidad de aplicación.

Por último, se calculó un indicador de calidad preanalítica para cada una de las causas de rechazo.

Especificaciones de rendimiento para cada indicador

Siguiendo las recomendaciones del IFCC se asignó un valor de especificaciones del rendimiento, en niveles óptimo, deseable y mínimo.⁸ Se clasificaron los meses evaluados por trimestres, iniciando en agosto 2022 y terminando en julio 2023. Se calculó el porcentaje por trimestre para cada indicador y se obtuvo el promedio, la media, el rango de los cuatro trimestres.⁹ Para obtener los niveles de rendimiento se calculó el percentil 25 para el nivel óptimo, el percentil 50 para el deseable y el 75 para el nivel mínimo.

Resultados

De las 3530 solicitudes de procesamiento con sus respectivas muestras dirigidas al laboratorio de microbiología

durante el período de agosto del 2022 a julio del 2023, 582 provenían del tracto respiratorio inferior (16.48%), de estas solicitudes de procesamiento, 44 muestras fueron rechazadas por errores preanalíticos (7.56%) y las principales causas identificadas fueron: error de transcripción: 22.7% (10), error de identificación: 20.4% (9), muestras que no cumplían con los criterios de Murray-Washington: 25.0% (11), errores en la obtención/recogida de muestra: 20.4% (9), muestras con defectos en la conservación: 4.5% (2) y muestras sin identificar: 6.8% (3).

Los pisos que presentaron mayor frecuencia de errores preanalíticos en el envío de muestras fueron: cuarto piso: 40.9% (18), sexto piso: 36.3% (16) y quinto piso: 11.3% (5). En cuanto al turno se identificó que presenta mayor frecuencia de rechazo el turno matutino (65%), y el día en que más se registraron rechazos fue el sábado, con el 33% (6/18) de los rechazos. Los datos analizados por medio de los 6 indicadores de calidad mostraron los siguientes resultados, ICP1 1.71, ICP2 1.54, ICP3 1.54, ICP4 1.89, ICP5 0.34, ICP6 0.51. (cuadro I)

Los niveles de rendimiento para cada indicador se muestran en el cuadro II.

Discusión

Se encontró que la tasa de rechazo general para muestras fue del 7.5%, siendo menor que lo reportado por otros autores como Khumalo en un estudio de enero a diciembre del 2019, en el que se encontró una tasa del 8%, lo cual resulta muy similar a la tasa reportada en nuestro estudio, pudiendo tener relación con el periodo de 12 meses de duración del estudio, así como con las características de la población, ya que ambos se efectuaron en un hospital de tercer nivel.¹⁰ El estudio de Korhan menciona una tasa de rechazo del 47.7%, en este estudio emplearon un periodo de tiempo de tres años, lo que pudiera explicar el mayor porcentaje en la tasa de rechazo.¹¹ En otro estudio realizado por Jnah *et al.*, que tuvo un periodo de estudio de 6 meses, se encontró una tasa general del 2.93%; sin embargo, el periodo fue 6 meses menor que el empleado

Cuadro I Indicadores de calidad preanalítica usados para análisis de los datos obtenidos

Clave	Indicador de calidad	Definición	Fórmula	Resultado
1IC	Error de transcripción: falta de concordancia entre el tipo de muestra remitido y el tipo de muestra reportado en la solicitud (y respecto al estudio solicitado)	Solicitudes con error en la transcripción x 100 / número total de muestras respiratorias en el periodo evaluado	$10 \times 100/582$	1.71
2IC	Error de identificación: falta de concordancia entre la identidad del paciente (ya sea en la etiqueta de identificación del contenedor de la muestra, en los datos de identificación de la solicitud)	Solicitudes con error de identificación x 100/número total de muestras respiratorias en el periodo evaluado	$9 \times 100/582$	1.54
3IC	Errores en la obtención/recogida de muestra	Solicitudes o muestras con errores en la obtención/recogida de muestra x 100/número total de muestras respiratorias en el periodo evaluado	$9 \times 100/582$	1.54
4IC	Muestras que no cumplen con los criterios de Murray-Washington	Muestras que no cumplen con los criterios de Murray-Washington x 100/número total de muestras respiratorias en el periodo evaluado	$11 \times 100/582$	1.89
5IC	Muestras con defectos en la conservación (sin refrigeración a temperatura ambiente)	Muestras con defectos en la conservación (sin refrigeración a temperatura ambiente) x 100/ número total de muestras respiratorias en el periodo evaluado	$2 \times 100/582$	0.34
6IC	Muestras sin identificar	Muestras sin identificar x 100/ número total de muestras respiratorias en el periodo evaluado	$3 \times 100/582$	0.51

Se muestra la clave para cada indicador, el nombre, descripción y la fórmula mediante la cual se calculó cada uno de ellos, así como el resultado obtenido

Cuadro II Niveles de rendimiento

Indicador de calidad preanalítica	Resultado del indicador	Datos de laboratorio		Especificación de la calidad	Nivel de rendimiento
		Rango	Media		
Error de transcripción: falta de concordancia entre el tipo de muestra remitido y el tipo de muestra reportado en la solicitud (y respecto al estudio solicitado)	1.71	1.0-3.0	1.93	1.32	Óptimo
				1.93	Deseable
				2.94	Mínimo
Error de identificación: falta de concordancia entre la identidad del paciente (ya sea en la etiqueta de identificación del contenedor de la muestra, en los datos de identificación de la solicitud)	1.54	0.66-1.85	1.17	0.66	Óptimo
				1.17	Deseable
				1.81	Mínimo
Errores en la obtención/recogida de muestra	1.54	0.61-3.31	1.15	0.15	Óptimo
				1.15	Deseable
				2.90	Mínimo
Muestras que no cumplen con los criterios de Murray-Washington	1.89	1.0-2.64	1.83	1.34	Óptimo
				1.83	Deseable
				2.47	Mínimo
Muestras con defectos en la conservación (sin refrigeración a temperatura ambiente)	0.34	0-1.98	1.98	0	Óptimo
				0	Deseable
				0	Mínimo
Muestras sin identificar	0.51	0-1	1	0.25	Óptimo
				1	Deseable
				1	Mínimo

En este cuadro se muestra el resultado obtenido para el indicador, en las siguientes columnas se observa el rango y la media obtenidos de los resultados del laboratorio y en las siguientes columnas el cálculo de las especificaciones de rendimiento obtenido según los percentiles 25, 50 y 75

para este estudio, lo que pudiera explicar el menor porcentaje de la tasa de rechazo.¹²

Causas de rechazo más frecuentes

Se encontró que las muestras que no cumplen con los criterios de Murray y Washington son las que presentan el mayor porcentaje de rechazo, que es del 25%. (11 muestras), AL realizar un monitoreo en cuanto a la fase preanalítica en el laboratorio, se ha reportado un aumento en la tasa de rechazo debido a la capacitación e implementación de los criterios de Murray y Washington para evaluación de las muestras, y también presentaron un aumento en el porcentaje de concordancia entre las muestras evaluadas y cultivadas.¹³ En los estudios realizados por Budayanti *et al.* se identificó que la mala calidad de las muestras de expectoración afectaba el análisis y aislamiento bacteriológico, por lo que debía mejorarse la calidad de la recolección de la muestra a través de la supervisión de la aplicación de los procedimientos operativos estándar, y se sugiere que hay que proporcionar capacitación tanto a los pacientes para la obtención de las muestras por expectoración, como al personal que se encarga de obtener muestras por aspirado traqueal y bronquial, ya que una técnica inadecuada influye

directamente en la calidad de la muestra obtenida y, por lo tanto, en el rendimiento para la recuperación del microorganismo implicado.¹⁴

Los errores en la transcripción representaron el 22.7% (10 muestras), a pesar de que en nuestro estudio esta fue la segunda causa de error más frecuente; sin embargo, para otros autores no fue de las principales, como en el estudio de Khumalo, en el que refiere el 15% de las causas de rechazo. En otro estudio, de Mosha *et al.*,¹⁵ se encontró un porcentaje de 22.6%, mientras que en el estudio de Jnah, se reporta un porcentaje de 9.66%, aunque en el estudio de Akalin *et al.* esta causa solo representó el 0.21%. Se sugiere que para disminuir la frecuencia en esta causa es importante instruir al personal para que realice una doble revisión antes de enviar la muestra al laboratorio, tanto de la inspección visual de la muestra como de la solicitud para corroborar que la muestra que se está enviando corresponde con el estudio solicitado, de esa manera disminuir el porcentaje de errores al enviar una muestra distinta a la que se menciona.

En cuanto a las causas por errores de identificación, estos representaron un porcentaje del 20.4% (9 muestras) y las muestras sin identificar el 6.8% (3 muestras), en otros

estudios el rechazo por estas dos causas representan uno de los principales problemas al presentar un alto porcentaje y ser un grave problema de seguridad para los pacientes, algunos estudios han reportado rechazo por esta causa en una frecuencia variable (del 16.4 hasta el 61%), en los casos con mayor rechazo determinaron que se asociaba a que la recolección, en el 66.4% de los casos, era realizada por personal externo al laboratorio, y cuando era realizada por personal de laboratorio esto no ocurría con dicha frecuencia.¹⁶ A pesar de que en nuestro hospital las muestras no identificadas no representan un alto porcentaje y de que el error en la identificación es una de las tres principales causas de rechazo, es importante dar seguimiento estrecho ya que son una fuente de potencial peligro para los pacientes, pues en el caso de no ser identificados los errores, se puede generar un tratamiento innecesario que puede condicionar complicaciones y costos extra al Instituto. Uno de los puntos en los que coinciden la mayoría de los autores es que los errores en la identificación del paciente o enviar muestras sin identificar se deben a que las muestras son tomadas por personal que no pertenece al laboratorio, ya que la mayoría de las veces la toma de muestras para cultivo microbiológico, es obtenida por parte del personal “de piso” (residentes, internos, enfermería), por lo que el reforzamiento constante de la información sobre los criterios de aceptación de las muestras y las metas de seguridad del paciente, es primordial para mantener bajo este porcentaje.

En cuanto a los errores en la obtención/recogida, se presentó un porcentaje de 20.4% (9 muestras), este resultado es similar al que se encuentra en otros estudios como en el de Asitava *et al.*¹⁷ que identificaron un porcentaje de 13.8%; esto se relaciona con la capacitación del personal para la correcta obtención de las muestras, ya que la correcta capacitación permite que se instruya a los pacientes para que puedan obtenerse muestras con la calidad adecuada, lo cual evita repetir la obtención de muestras con el consecuente retraso en el diagnóstico.

La última causa de rechazo fue por defectos en la conservación, 4.5% (2 muestras), mientras que en el estudio de Moshá *et al.*, se encontró un porcentaje de 1.71%. En el caso de nuestro laboratorio este bajo porcentaje se puede explicar por la implementación del uso del refrigerador en el área del laboratorio de urgencias, el cual resguarda las muestras que se llevan al laboratorio en el turno nocturno, o cuando no hay personal del laboratorio de microbiología para recibir las, permitiendo conservarlas después de hasta 48 horas posteriores a su obtención, lo que permite su procesamiento adecuado.

En cuanto a la distribución de los errores asociados por piso se encontró que el “cuarto piso” presentó el 40.9% (18 muestras) de las muestras con rechazo, seguido del “sexto

piso” con 36.3% (16 muestras) y el “quinto piso” con 11.3% (5 muestras), siendo los pisos asociados con el porcentaje más alto de rechazo de muestras. Esto puede estar asociado a que los pacientes más graves y con inestabilidad hemodinámica se encuentran localizados en estos pisos, siendo similar a lo reportado por Quiroz *et al.*,¹⁸ quienes encontraron la mayor frecuencia en UCI con 25.2% y 11.5% para quirúrgicos. Por último, el día que más se registraron rechazos por parte del laboratorio de microbiología fue el sábado, con el 33% (6/18) de los rechazos, siendo similar a lo reportado por Quiroz; sin embargo, es conveniente analizar los factores que hace que los rechazos sean tan frecuentes en este día.

En cuanto a los indicadores de calidad, se tiene documentado que son una forma de mejorar los sistemas de gestión para permitir el monitoreo continuo de los procesos y con ello implementar acciones de mejora para alcanzar las metas establecidas. En la actualidad, en nuestro país existen pocas publicaciones o programas de evaluación que proporcionen datos o definan los indicadores mínimos para las actividades del laboratorio de microbiología, y menos aún con metas establecidas para alcanzar. En este estudio se encontró lo siguiente para los indicadores:

- Error de transcripción: en nuestro estudio tiene un resultado de 1.71 que, si bien se encuentra dentro del rango permitido y un nivel deseable, es superior al reportado en el 2019 por Kang *et al.*;¹⁹ (0.0126 para el nivel deseable) sin embargo, debe considerarse que el resultado que obtuvieron es posterior a 3 años de estudio, con la implementación de los indicadores de calidad. En otro reporte de resultados de 2018 para laboratorios españoles obtuvieron 1.34,²⁰ similar a lo que se obtuvo en este estudio.
- Error de identificación: se encontró un resultado de 1.54 que, dentro del rango de referencia establecido, reporta un nivel deseable. En un reporte de laboratorios de 2018 en Corea, se encontró 2.2 con un nivel mínimo; sin embargo, en otros estudios reportan un alto índice para los errores de identificación y las muestras sin identificar continúan siendo un grave problema. En nuestro caso no presentan alta frecuencia, lo que se relaciona con las recomendaciones y estrictas medidas que emite el personal de laboratorio, a quienes se le entregan las muestras para procesamiento, tales como el doble chequeo durante la recepción.
- Errores en la obtención/recogida de muestra: se encontró un resultado de 1.54, el cual se encuentra dentro del rango de referencia y en un nivel deseable. En el estudio de Keskin *et al.*,²¹ en el cual evaluaron tanto el rechazo de muestras a nivel intrahospitalario como en la consulta externa, encontraron para las muestras de pacientes



internados 1.22, similar a lo que encontramos en nuestro estudio. La capacitación del personal encargado de la toma de las muestras fue determinante para la mejora de calidad de las muestras, por lo que consideramos que es una observación importante para mejorar este parámetro.

- Muestras que no cumplen con los criterios de Murray y Washington: se encontró un resultado de 1.89, lo cual se ubica dentro del rango de referencia establecido por los datos del laboratorio con un nivel deseable, siendo el índice más alto para nuestro estudio. En un estudio de Hamidiye *et al.*, se identificó una tasa de 3.8%, y sobre ello comentan que la tasa tan alta se asocia a una falta de capacitación y experiencia en el personal de laboratorio para evaluación de las tinciones de Gram; asimismo, se encontraron resultados similares al realizar una evaluación de la concordancia entre la evaluación de dos observadores.²² Sería importante profundizar si capacitando al personal para la evaluación de las muestras con los criterios de Murray y Washington, así como a los pacientes sobre la forma más adecuada para expectorar y obtener la muestra, pudieran ayudar a mejorar los indicadores evaluados.
- Muestras con defectos en la conservación: en el caso de este estudio se obtuvo un resultado de 0.34, que resulta ser la causa de rechazo con menor porcentaje, por lo que este indicador no resultó útil para nuestro laboratorio, ya que por la mínima cantidad de muestras no fue posible obtener los niveles de rendimiento.
- Muestras sin identificar: el resultado obtenido para este indicador fue de 0.5, encontrándose dentro del rango de referencia y siendo el segundo indicador con menor porcentaje. Al igual que en el caso del indicador anterior, no resulta útil para su implementación en nuestro laboratorio ya que no se pudieron calcular sus especificaciones por el escaso número de datos; sin embargo, cabe destacar que en otros estudios esta causa representa un grave problema para los laboratorios, siendo necesario implementar estrictos sistemas de gestión de calidad para evitar esta causa de rechazo, sin embargo, considerando el alto porcentaje reportado en otros estudios a nivel mundial, sería importante seguirlo observando a largo plazo.

Conclusiones

En este estudio evaluamos las principales causas de rechazo de muestras respiratorias dirigidas al laboratorio de

microbiología, y encontramos que la tasa de rechazo global para muestras respiratorias fue del 7.5%. Las causas de rechazo más frecuentes fueron: muestras que no cumplen con los criterios de Murray y Washington (25%), error de transcripción (22.7%), error de identificación (20.4%), errores en la obtención/recogida de muestras (20.4%), muestras con defectos en la conservación (4.5%) y muestras sin identificar (6.8%).

Dentro de los indicadores analizados, los correspondientes a: error de transcripción, error de identificación, errores en la obtención de la muestra y muestras que no cumplen con los criterios de Murray y Washington, se encontraban en un nivel deseable, por lo que se consideran útiles para el seguimiento. Cabe destacar que, para los indicadores de muestras con defectos en la conservación y muestras sin identificar, estos no resultaron útiles para implementar en nuestro laboratorio, ya que no representan una causa con alta prevalencia. Aunque no es posible controlar y eliminar todos errores preanalíticos, su incidencia puede reducirse significativamente mediante el cumplimiento de las mejores prácticas e implementación de medidas para prevenirlos, o bien, disminuirlos. Esto se puede lograr mediante la implementación de los indicadores de calidad y las especificaciones preanalíticas, las cuales ayudan a identificar la existencia de errores y evaluar la eficacia de las acciones correctivas adoptadas, aunque por sí mismas no controlan procesos o identifican las causas de los errores, depende y es responsabilidad del seguimiento que realice cada laboratorio para monitorear e implementar las medidas necesarias según su evolución a largo plazo.

Limitaciones

Una limitación de este estudio es que se requiere conocer las principales causas de rechazo de otro tipo de muestras microbiológicas, como las muestras de orina, hemocultivos, etc., y con ello determinar la utilidad de los indicadores junto con su rendimiento para obtener una base de datos para comparación más robusta, o ampliar la investigación hacia otras áreas de laboratorio como el de química clínica, hematología y coagulación, tal como se ha realizado en otros estudios, para poder ampliar la posibilidad de monitorear la *calidad total* de otras áreas en conjunto con el sistema que ya está implementado.

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

1. Apunte-Osorio A, Francisco-Pérez J. Quality in the preanalytical management of a clinical laboratory of derivation of biological samples. *Agora Heterodoxias*. 2017;3(2):68-88.
2. Marzana-Sanz I, Ibarz-Escuer M, Llopis-Díaz MA, et al. Recomendaciones para el diseño e implementación de un programa de aseguramiento de la calidad de la fase preanalítica. *Rev Lab Clin*. 2019;12(4):e54-65. doi: 10.1016/j.labcli.2019.01.0031888
3. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, et al. Pre-analytical quality indicators in laboratory medicine: Performance of laboratories participating in the IFCC working group "Laboratory Errors and Patient Safety" project. 2019;497:35-40. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.007.
4. Das-Chugh T, Kummar-Duggal A, Dewan-Duggal S. Patient Safety, Clinical Microbiology, and Collaborative Healthcare. *Ann Natl Acad Med Sci*. 2022;58(03):128-35. doi: 10.1055/s-0042-1744390
5. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias e Influenza 2013-2018 [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/programa-de-accion-especifico-prevencion-y-control-de-las-enfermedades-respiratorias-e-influenza-2013-2018>
6. Akalin BetülSB. Analysis on the Errors in the Pre-analytical Process in a Clinical Microbiology Laboratory. *IJBCS*. 2019; 8(1):37-45. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/341991333>
7. Mehndiratta M, Pasha EH, Chandra N, et al. Quality Indicators for Evaluating Errors in the Preanalytical Phase. *J Lab Physicians*. 2021;13(02):169-74. doi: 10.1055/s-0041-1729473.
8. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality Indicators for the Total Testing Process. *Clin Lab Med*. 2017;37(1):187-205. doi: 10.1016/j.cll.2016.09.015
9. Čelap I, Vukasović I, Juričić G, et al. Minimum requirements for the estimation of measurement uncertainty: Recommendations of the joint working group for uncertainty of measurement of the CSMBLM and CCMB. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017 Oct 15;27(3):030502. doi: 10.11613/BM.2017.030502.
10. Khumalo S, Makgatho S. Analysis of reasons for rejection of biological specimens at national health laboratory service - Dr George Mukhari Tertiary Laboratory. *Popul Med*. 2023;5: A656. doi: 10.18332/popmed/164852
11. Korhan-Sığ A, Özen N, Çetin Duran A, et al. Quality Data and Errors in a Tertiary Microbiology Laboratory (2017-2020): "The Good, the Bad and the Ugly." *Hamidiye Med J*. 2023;4(2):128-35. doi: 10.4274/hamidiyemedj.galenos.2023.88700
12. Jnah A, Yagoubi M, Seffar M, et al. Maîtrise des non-conformités de la phase pré-analytique au Laboratoire de Bactériologie du CHU Ibn Sina à Rabat (Maroc) Control of non-conformities in the pre-analytical phase at the Bacteriology Laboratory of the Ibn Sina University Hospital in Rabat (Morocco). *Tunis Med*. 2022;100(3):247-54.
13. Cadamuro J, Lippi G, Von-Meyer A, et al. European survey on preanalytical sample handling - Part 1: How do European laboratories monitor the preanalytical phase? on behalf of the European federation of clinical chemistry and laboratory medicine (EFLM) working group for the preanalytical phase (WG-PRE). *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(2):322-33. doi: 10.11613/BM.2019.020704.
14. Budayanti NS, Suryawan K, Iswari IS, et al. The Quality of Sputum Specimens as a Predictor of Isolated Bacteria From Patients With Lower Respiratory Tract Infections at a Tertiary Referral Hospital, Denpasar, Bali-Indonesia. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:64. doi: 10.3389/fmed.2019.00064
15. Mosha VV, Kabanyana C. The rate of sample rejection and pre-analytical errors at KCMC Clinical Laboratory in Moshi, Kilimanjaro. *EAHRC*. 2021;3(1):118-24. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/easoci/article/view/235404>
16. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group "Laboratory Error and Patient Safety" and EFLM Task and Finish Group "Performance specifications for the extra-analytical phases". *Clin Chem Lab Med* 2017;55(10):1478-88. doi: 10.1515/cclm-2017-0412
17. Asitava-Deb R, Das D. An evaluation of the errors occurring in pathology and microbiology laboratories of a tertiary care teaching hospital and their root cause analyses. *J Health Res Dev Ctries*. 2019;6(3):102-6. doi: 10.4103/jhrr.jhrr_38_19
18. Quiroz-Arias C. Errores preanalíticos en el laboratorio clínico de un hospital de tercer nivel: prueba piloto. *Salud Barranquilla*. 2010;26(2):189-200.
19. Kang F, Li W, Xia X, et al. Three years' experience of quality monitoring program on pre-analytical errors in China. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(3):e23699. doi: 10.1002/jcla.23699.
20. Caballero A, Gómez-Rioja R, Ventura M, et al. Evaluación de 18 indicadores de calidad del Programa de Garantía Externa de la Calidad de Preanalítica de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). *Adv Lab Med*. 2022;3(2): 188-200. doi: 10.1515/almed-2022-0036
21. Keskin A, Aci R, Arslanbek-Erdem M, et al. Evaluation of Rejection Rates and Reasons among Specimens Taken from Different Hospital Units. *Med Lab J*. 2021;15(6):38-43. doi: 10.29252/mlj.15.6.38
22. Moreno-López AB, López-Picazo Ferrer JJ, Blázquez-Álvarez JM, et al. Diseño de un conjunto de indicadores sobre recomendaciones de "No Hacer". *J Healthc Qual Res*. 2020;35(4): 217-24. doi: 10.1016/j.jhqr.2019.11.005.

Raquel Trinidad Gutiérrez-Renaud^{1a}, Juan Carlos Sánchez-Serrano^{2b}, Leticia Piedras-Reyes^{3c}

Resumen

Introducción: el uso de componentes sanguíneos busca alcanzar un efecto terapéutico para solventar las necesidades de transfusión. En los casos donde son indicados inadecuadamente, la transfusión presenta no solo un efecto negativo sobre la vida del paciente sino también un aumento de la estancia hospitalaria.

Objetivo: evaluar el uso adecuado de los componentes sanguíneos en la población adulta de los servicios del Hospital General de Zona No. 20.

Material y métodos: estudio descriptivo, transversal, prospectivo, muestreo consecutivo, no probabilístico, mayores de 18 años, transfundidos durante su estancia intrahospitalaria. Comparados con guías nacionales e internacionales para el uso de los componentes sanguíneos, analizados con estadística descriptiva e inferencial.

Resultados: se incluyeron 457 transfusiones durante mayo a octubre del 2022, de las cuales 62 transfusiones (14%) presentan uso no adecuado. Los concentrados eritrocitarios son los que más se transfunden, de los cuales, 50 transfusiones fueron no adecuadas. En el caso de las plaquetas (120 concentrados y 5 aféresis plaquetarias) fueron usadas adecuadamente, mientras que los plasmas frescos congelados demostraron un uso no adecuado en 12 transfusiones.

Conclusiones: debido al uso no adecuado significativo de componentes sanguíneos en el Hospital es necesario implementar estrategias de mejora en el manejo de componentes sanguíneos con el propósito para disminuir los riesgos y costos en la administración.

Abstract

Background: The use of blood components seeks to achieve a therapeutic effect to solve transfusion needs. In cases where they are indicated inappropriately, transfusion has not only a negative effect on the patient's life but also an increase in hospital stays.

Objective: To evaluate the appropriate use of blood components in the adult population of the services of the General Hospital of Zone No. 20.

Material and methods: Descriptive, cross-sectional, prospective study, non-probabilistic consecutive sampling, over 18 years of age, transfused during their hospital stay. Compared with national and international guidelines for the use of blood components, analyzed with descriptive and inferential statistics.

Results: 457 transfusions were included during May to October 2022, of which 62 transfusions (14%) presented inappropriate use. Erythrocyte concentrates are the most transfused, of which 50 transfusions were inappropriate case of platelets (120 concentrates and 5 platelet apheresis) they were used appropriately, while fresh frozen plasma demonstrated inappropriate use in 12 transfusions.

Conclusions: Due to the significant inappropriate use of blood components in the Hospital, it is necessary to implement improvement strategies in the management of blood components with the purpose of reducing risks and costs in administration.

¹Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Escuela de Posgrado, Especialidad Médica en Patología Clínica. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 36, Servicio de Transfusión. Puebla, Puebla, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Transfusión. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0003-2329-1202^a, 0000-0002-8903-8181^b, 0000-0001-6060-2271^c

Palabras clave

Medicina Transfusional
Transfusión de Componentes Sanguíneos
Transfusión Sanguínea

Keywords

Transfusion Medicine
Transfusion of Blood Components
Blood Transfusion

Fecha de recibido: 25/09/2023

Fecha de aceptado: 26/10/2023

Comunicación con:

Raquel Trinidad Gutiérrez Renaud
 raqgut90@hotmail.com
 962 103 5506

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Renaud RT, Sánchez-Serrano JC, Piedras-Reyes L *et al.* Uso adecuado de componentes sanguíneos en población adulta. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5693 doi: 10.5281/zenodo.10790503

Introducción

En medicina transfusional, el uso de componentes sanguíneos significa alcanzar un efecto terapéutico deseado de la transfusión, la Asociación Norteamericana de Bancos de Sangre (AABB) establece para el manejo de los componentes sanguíneos Comités de Medicina Transfusional con expertos de diferentes organizaciones, empleando la metodología GRADE (por las siglas en inglés: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) que valora la certeza de la evidencia y establece recomendaciones en la toma de decisiones en salud.^{1,2,3} Asimismo, la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT) busca mejorar la seguridad de las transfusiones en todo el mundo a través de la coordinación de profesionales que comparten conocimientos en materia de medicina transfusional.^{4,5,6} Ambas proponen recomendaciones que se enfocan en la transfusión restrictiva y adoptan un enfoque basado en la valoración clínica del paciente y no en parámetros de laboratorio.^{1,4} Esta estrategia establece un umbral de hemoglobina de 7 g/dL para el uso de concentrados eritrocitarios (CE) en pacientes hemodinámicamente estables, sin patología cardíaca ni cirugía ortopédica, ya que en estos el umbral sube a 8 g/dL.⁷ En el caso de la transfusión plaquetaria se recomienda la transfusión de forma profiláctica para reducir el riesgo de hemorragia espontánea en pacientes adultos hospitalizados con trombocitopenia hipoproliferativa inducida por el tratamiento o en pacientes adultos hospitalizados con un recuento de plaquetas de menor o igual a 10×10^9 células/L, así como en hemorragia activa con alto consumo de plaquetas. Para el plasma fresco congelado (PFC) se recomienda que el efecto de la administración de plasma se evalúe mediante un perfil de coagulación, en el tratamiento de patologías asociadas al déficit o en alteración de factores de la coagulación,^{3,8} así como durante una transfusión masiva, conservando una relación: 1 PFC : 3 CE o más en pacientes con trauma severo.⁶

La Asociación Mexicana de Medicina Transfusional (AMMTAC) publicó un *Manual para el Uso de Componentes Sanguíneos*, en el que se establecen recomendaciones para la transfusión.⁹ Asimismo, existen la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento del choque hemorrágico en obstetricia, GPC-SS-103-21,¹⁰ y la Guía de Práctica Clínica Manejo hemático del paciente, GPC-SS-830-20,¹¹ publicadas en el repositorio del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENE-TEC). Empleando estas recomendaciones se busca evaluar el uso adecuado de los componentes sanguíneos en la población adulta de los servicios del Hospital General de Zona No. 20.

Material y métodos

La investigación es un estudio descriptivo, observacional, transversal, prospectivo, el cual fue sometido a evaluación y aprobación por parte del Comité Local de Investigación en Salud No. 2108 con Número de Registro Institucional R-2021-2108-0990, realizado dentro de los meses de mayo a octubre de 2022, con un cálculo de muestra de 359, mediante un nivel de confianza de 95% y una proporción de 50%, con margen de error de 5% en una población infinita. Los criterios de inclusión del estudio fueron: pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), transfundidos con componentes sanguíneos durante su estancia intrahospitalaria, mayores de 18 años, previa autorización del consentimiento informado. Los datos personales del paciente se mantuvieron en todo momento en total privacidad y confidencialidad, con la solicitud de banco de sangre (FBS 16) se acudió a revisar los expedientes clínicos correspondientes para analizar los datos registrados en: la hoja de registro transfusional, hoja de enfermería, notas médicas y los resultados de los estudios de laboratorio (citometría hemática, perfil de coagulación, gasometría arterial y/o venosa). Con todo lo anterior se llenó la hoja del Instrumento de Recolección de Datos.

Una vez obtenidos los datos necesarios se confrontaron con los criterios establecidos para la investigación, aquellos que cumplían estos criterios se clasificaron como *transfusiones adecuadas* y los que no cumplieron se tomaron como *transfusiones no adecuadas*. En el caso de los CE se tomó el nivel de Hb de la estrategia restrictiva de Hb 7 g/dL sin presencia de hemorragia activa ni datos de cardiopatía o trauma. Para los PFC la alteración del perfil de coagulación y, en el caso de las plaquetas, hemorragia activa o riesgo de hemorragia espontánea con recuento menor a 10×10^9 células/L. En todos los casos se analizó que las solicitudes contaran con los datos completos o, en su caso, se corroboraron con los expedientes médicos de los pacientes.

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central y tablas de frecuencia, representados mediante gráficas procesadas con el programa informático Excel.

Resultados

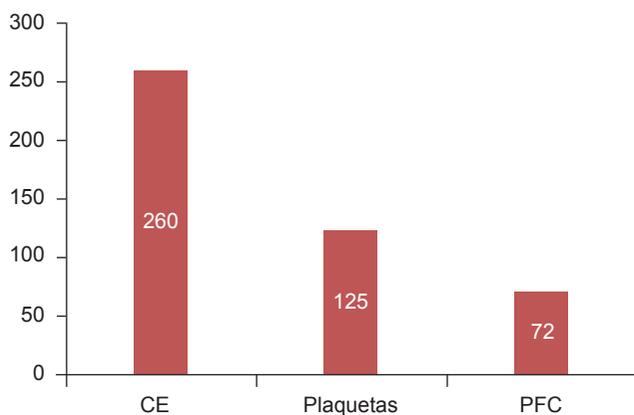
Durante los 6 meses de la recolección de datos se valoraron 457 transfusiones de componentes sanguíneos en pacientes adultos de los diferentes servicios del Hospital. La proporción de transfusiones según componente sanguíneo se expresa en la siguiente gráfica, siendo el CE el componente que más se transfunde, con un 57%, seguido

de las plaquetas y plasmas con un 27% y 16%, respectivamente (figura 1).

Del total de los componentes transfundidos durante la investigación, 62 (14%) de las transfusiones presentan uso no adecuado (figura 2).

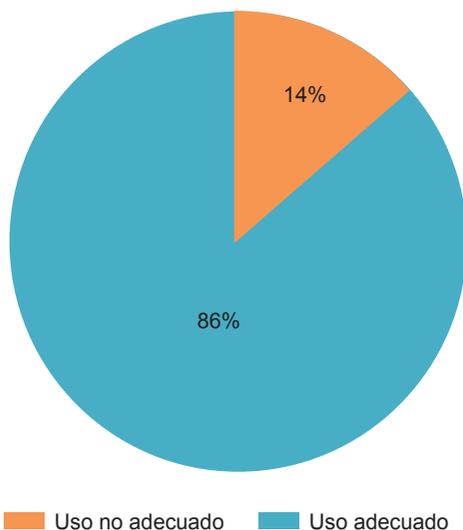
El concentrado eritrocitario es el que más se transfunde, con 260 transfusiones, de las cuales 50 transfusiones fueron no adecuadas (19%). En el caso de las plaquetas (120 concentrados y 5 aféresis plaquetarias) tuvieron un uso adecuado, mientras que los 72 plasmas frescos congelados demostraron un uso no adecuado en 12 transfusiones (17%) (figura 3).

Figura 1 Componentes sanguíneos transfundidos en el Hospital General de Zona No. 20 de enero a junio del 2022



CE: concentrado eritrocitario; Plaquetas: concentrados plaquetarios y/o aféresis plaquetaria; PFC: plasma fresco congelado

Figura 2 Prevalencia de uso adecuado y no adecuado de componentes sanguíneos



Los servicios de Medicina Interna y Urgencias son los que tuvieron el mayor número de transfusiones que no cumplían con criterios para el uso adecuado (cuadro I).

En el presente estudio, del total de 457 transfusiones realizadas, 353 no tenían motivo de transfusión en la solicitud *Formato de banco de sangre 16* (FBS 16), dificultando el análisis, por lo que se tomó en cuenta el diagnóstico para evaluar el uso de los componentes sanguíneos; obteniendo que 62 (14%) de las transfusiones tienen un uso no adecuado sin motivo de transfusión y el diagnóstico no cumple con los criterios establecidos; por el contrario, 291 sí cumplieron con los criterios solamente por el diagnóstico de la solicitud *Formato de banco de sangre 16* (FBS 16).

Discusión

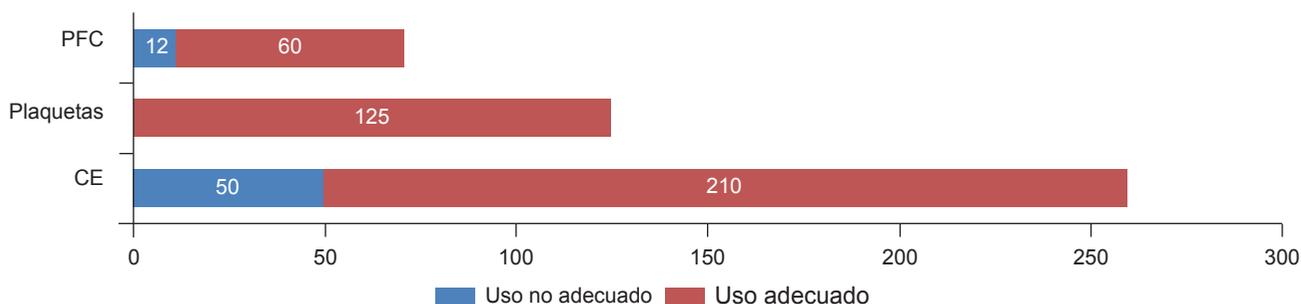
En diversas partes del mundo el uso de la sangre y sus componentes es parte integral del tratamiento de los pacientes y su utilización varía de acuerdo con las guías de transfusión establecidas y vigentes de cada centro hospitalario. Sin embargo, en la mayoría de los casos su uso es inadecuado, lo cual motiva la formación de comités hospitalarios de medicina transfusional, cuyo objetivo es implementar programas para la mejorar en el uso de los componentes sanguíneos.¹²

El uso no adecuado de componentes sanguíneos supone un riesgo de exposición a enfermedades transmitidas por transfusión y reacciones adversas en los pacientes, lo que prolonga su estancia hospitalaria y aumenta su mortalidad, también supone un gasto presupuestario adicional al Instituto Mexicano del Seguro Social.

De las 457 transfusiones sanguíneas analizadas en la investigación, el 57% fue de concentrados eritrocitarios, seguidas de los concentrados o aféresis plaquetarios con un 27% y de plasmas, con un 16%; resultando el 14% de las transfusiones con un uso no adecuado, menor porcentaje en relación con el obtenido por Santa Cruz Quiroz en su estudio, en el que se identificó un 26.5% de transfusiones no adecuadas. Siendo el componente sanguíneo con mayor prescripción inadecuada el PFC con 52.6%. Los servicios con mayor proporción de prescripciones inadecuadas fueron los servicios de Medicina Interna (36%), Anestesiología (29.4%) y Gineco-obstetricia (27.3%).¹³ En comparación con este estudio, el PFC obtuvo un uso no adecuado del 19%, siendo los servicios de Medicina Interna (45%) y Urgencias (39%) los que mayor uso no adecuado reportan.

La implementación del término *Patient Blood Management* (PBM) se realizó por la necesidad de cambiar el enfoque de la medicina transfusional en el paciente, siendo el

Figura 3 Evaluación del uso adecuado de transfusiones por componente sanguíneo



Cuadro I Comparación de uso no adecuado de componentes sanguíneos entre los servicios del Hospital

Servicio	Uso no adecuado	n = 62
Medicina Interna	28	45%
Ginecología y obstetricia	7	11%
Cirugía general	2	3%
Urgencias	24	39%
Terapia intensiva	0	0%
Anestesiología	1	2%

campo perioperatorio el campo con mayor aplicación.¹⁴ Los pilares fundamentales son:

- Anemia: optimización del volumen sanguíneo.
- Hemorragia: minimización de las pérdidas sanguíneas.
- Transfusión: mejorar la tolerancia del paciente a la anemia.¹⁵

Castedo *et al.* en el Hospital Universitario de Torrejón (Madrid, España), durante el 2021 y el 2022, intervinieron a 104 pacientes de cirugía cardiaca mayor con el programa PBM, con una tasa de transfusión perioperatoria del 25%. El 87.5% de los pacientes operados de forma electiva y el 90.5% de los coronarios aislados no recibieron transfusión de algún componente sanguíneo. En el 20% de ellos no se optimizaron por incumplimiento del protocolo PBM, mientras que en el 80% sí se optimizaron.^{20,21}

Meybohm *et al.* consideran que es necesario integrar el PBM con los conocimientos del personal médico y quirúrgico encaminados para mejorar la atención de los pacientes, considerando 4 principios para el PBM: 1. Controlar la anemia del paciente mediante métodos de detección temprana, uso de tratamientos nutricionales y farmacéuticos para estimular la eritropoyesis. 2. Optimizar la coagulación con la evaluación del estado actual de coagulación del paciente e identificar fármacos que interfieren, detectar anomalías

y valorar el sangrado. 3. Uso de modalidades interdisciplinarias de conservación de la sangre a través de técnicas quirúrgicas que minimicen la pérdida de sangre, diagnóstico y detención del sangrado. 4. Uso óptimo de la sangre en la toma de decisiones centradas en el paciente, comunicación sobre el tratamiento y notificar riesgos y beneficios.¹⁶

Kaserer *et al.* hacen hincapié en que el PBM es un tratamiento multimodal basado en la evidencia, cuyo objetivo es reducir la transfusión de productos sanguíneos alogénicos, la cual representa un riesgo de consecuencias adversas. Investigaron el impacto adicional del monitoreo en el PBM establecido desde el 2014 en el hospital y demostraron una reducción del 40% en las transfusiones, sin afectar la mortalidad hospitalaria, sin embargo sí reducen los requisitos transfusionales y costos relacionados.¹⁷

Brome *et al.* hicieron una revisión sobre el manejo transfusional en pacientes con enfermedades terminales, y reconocen que las neoplasias hematológicas demandan una mayor necesidad de transfusión que los tumores sólidos u otros tipos de patologías. Siendo en la etapa inicial de la enfermedad cuando tiene un mayor impacto en la calidad de vida.¹⁸ Ramírez Rodríguez *et al.* mencionan que una transfusión innecesaria expone a los pacientes a riesgos y sobrecostos, por lo que es fundamental que los líderes del hospital y de los servicios implementen programas que mejoren el manejo óptimo de los componentes sanguíneos, como son la vía RICA (Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal)¹⁹ y el programa PBM. Shander *et al.* apoyan la idea de que la poca o nula necesidad de sangre alogénica es una posibilidad y no necesariamente conduce la discapacidad o muerte, sino que la transfusión está implicada con el aumento de la estancia hospitalaria, la mortalidad y morbilidad del paciente.²² En tanto, Courbil establece que se debe justificar y adaptar la transfusión sanguínea a las necesidades y las características inmunohematológicas del receptor con los productos disponibles, ya que la transfusión urgente debe seguir unas reglas especiales en función del nivel de urgencia. La existencia de diferentes estudios que evidencian el uso inadecuado de los componentes sanguíneos pone en evidencia la necesidad de

seguir capacitando al personal de salud y crear estrategias que permitan un protocolo de ahorro de sangre, recordando que la transfusión de componentes sanguíneos no está exenta de riesgos iatrogénicos que son responsabilidad del equipo de salud multidisciplinario.²³

El uso de los componentes sanguíneos durante la pandemia disminuyó debido a la baja disposición en las donaciones, sin embargo, puso en evidencia el uso inadecuado y la necesidad de implementación de estrategias para el ahorro de componentes sanguíneos que permita su disposición solo en caso de una administración urgente y adecuada.^{11,24}

En nuestro Hospital no se implementa el programa del PBM, sin embargo, se puede establecer para mejorar la atención de los derechohabientes. La difusión de los criterios sobre el uso de componentes sanguíneos a los médicos de los diferentes servicios da a conocer las funciones de la transfusión y sus riesgos.²⁵

Conclusiones

El uso no adecuado de componentes sanguíneos es una realidad en la atención de la salud en los derechohabientes

del IMSS que genera un aumento en la morbilidad de los pacientes, un aumento de días de estancia intrahospitalaria y un gasto presupuestal aumentado.

Por ello, es necesario promover el adecuado uso de los componentes sanguíneos de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales, y no suponer que la indicación se basa solamente en los parámetros de laboratorio y que estos solo son auxiliares diagnósticos.

Es necesario capacitar al personal de salud sobre las guías y protocolos de transfusión, así como una mejor regulación en los bancos de sangre al momento de la solicitud y disposición de componentes sanguíneos, para que se conozcan cuáles son las funciones de la transfusión y sus riesgos, siendo el PBM una estrategia de oportunidad que mejore la atención de los pacientes como una estrategia interdisciplinaria.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Lin Y. Transfusion indications: An update in 2019. *Pathology*. 2019;51:S42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.12.096>
- Binder AF, Loos K, Peedin A, et al. Optimizing blood product utilization: A whole lot to gain and nothing to lose! *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):e18669–e18669. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.e18669
- Wojtowicz MM, MacCallum S. An evidence based audit of fresh frozen plasma (FFP) use at seals pathology over winter 2016 and new local guidelines for appropriate use of FFP. *Pathology*. 2018;50:S64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.12.150>
- Dhesi AS, Moss R, Deelen R, et al. A survey of transfusion practitioners in international society of blood transfusion member countries. *Vox Sang*. 2020;115(3):200-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12882>
- Bruun MT, Georgsen J, Titlestad K, et al. Patient Blood Management - from local initiatives to European collaborations. *ISBT Sci Ser*. 2017;12(4):435-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12369>
- Bielby L, Moss RL. Patient blood management and the importance of the Transfusion Practitioner role to embed this into practice. *Transfus Med*. 2018;28(2):98-106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tme.12526>
- Gammon RR, Coberly E, Dubey R, et al. Patient blood management—it is about transfusing blood appropriately. *Ann Blood*. 2022;7:21-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/aob-21-70>
- Shander A, Goobie SM, Warner MA, et al. Essential role of Patient Blood Management in a pandemic: A Call for Action: A call for action. *Anesth Analg*. 2020;131(1):74-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004844>
- Secretaría de Salud, Asociación Mexicana de Medicina Transfusional A.C., Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología, A.C. Guía para el uso clínico de la sangre. 3a ed. México: Secretaría de Salud; 2007. 4. Ammtac.org. [citado el 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ammtac.org/docs/GuiasTransfusion/GuiaParaElUsoClinicoDeLaSangre.pdf>
- Prevención y manejo de la hemorragia postparto. Guía de Práctica Clínica: Guía de Referencia Rápida: México, CENETEC; 2021 [citado el 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-103-21/ER.pdf>
- Manejo hemático del paciente. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2020 [citado el 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-830-20/ER.pdf>
- Trejo-Gómora J, Salazar-Bailon J. Medicina transfusional en la pandemia de COVID-19. La visión del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. *Gac Med Mex*. 2022;157(93). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.m21000474>
- Santa Cruz-Quiroz KR, Vásquez-Mejía JF, Soto-Cáceres VA, et al. Valoración de la calidad de prescripción de transfusión sanguínea en un hospital de alta complejidad en la región Lambayeque. *Acta Médica Perú*. 2019;36(2):88-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2019.362.808>
- Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, et al. Patient Blood



- Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2019;17(3):191-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2450/2019.0109-19>
15. Shander A, Hardy J-F, Ozawa S, et al. A global definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg.* 2022; 135(3):476-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000005873>
 16. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Transfus Med Rev.* 2017;31(1):62-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2016.05.012>
 17. Kaserer A, Rössler J, Braun J, et al. Impact of a Patient Blood Management monitoring and feedback programme on allogeneic blood transfusions and related costs. *Anaesthesia.* 2019;74(12):1534-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.14816>
 18. Brome-Urbe AP, Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, et al. Transfusiones al final de la vida. Revisión de algunas consideraciones importantes. *Rev Soc Esp Dolor.* 2021;28(1):47-52. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3831/2020>
 19. Ramírez-Rodríguez JM, García-Erce JA, Arroyo-Sebastián A. «Regreso al futuro»: tras la pandemia debemos intensificar la recuperación. *Cir Esp (Engl Ed).* 2021;99(1):1-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.07.016>
 20. Castedo E, Martínez-Cabeza P, Miró M, et al. Aplicación de un programa de ahorro de sangre en cirugía cardíaca: análisis y resultados. *Cir Cardiovasc.* 2022;30(1):17-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2022.07.003>
 21. García-Erce JA, Laso-Morales MJ. «Patient blood management» en la Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal. *Cir Esp.* 2017;95(9):552-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.02.001>
 22. Shander A, Hardy J-F, Ozawa S, et al. A global definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg.* 2022;135(3):476-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000005873>
 23. Courbil R, Manteau A-C. Reglas de compatibilidad y accidentes inmunológicos de la transfusión sanguínea. *EMC - Anest-Reanim.* 2020;46(2):1-10. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1280-4703\(20\)43646-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1280-4703(20)43646-1)
 24. Baron DM, Franchini M, Goobie SM, et al. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia.* 2020;75(8):1105-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15095>
 25. Bolcato M, Russo M, Trentino K, et al. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(4):102779. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2020.102779>

Comparación de dos metodologías para confirmación de VIH en Banco de Sangre

Comparison of two methodologies for HIV confirmation in a Blood Bank

Gabriela Sánchez-Díaz^{1a}, Isabel Castillo-Mercado^{1b}, María Elena Martínez-Mendoza^{1c}, René Samuel Damián-González^{1d}, Gabriel Martínez-Leyva^{2e}

Resumen

Introducción: existen diferentes métodos confirmatorios aprobados por la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 para detectar la infección por VIH-1 o VIH-2, como son: inmunoelectrotransferencia (*Western Blot*), inmunofluorescencia e inmunoensayo recombinante, entre otros.

Objetivo: comparar la concordancia de las plataformas de inmunoensayo recombinante (*Geenius*TM) frente a *Western Blot* (WB) para el análisis confirmatorio de muestras reactivas al VIH en donadores en el Banco de Sangre.

Material y métodos: se analizaron muestras que presentaron reactividad repetidamente para VIH durante el tamizaje por quimioluminiscencia. Se aplicaron pruebas confirmatorias por Inmunoelectrotransferencia (*Western Blot*) e inmunoensayo recombinante (*Geenius*TM). Se realizó un estudio doble ciego usando 39 muestras reactivas y 41 no reactivas por serología a VIH. Se sometieron los resultados a concordancia diagnóstica

Resultados: al analizar con WB las 39 muestras con resultado reactivo dieron un resultado positivo y de las 41 muestras con resultado no reactivo se encontró que 35 reportaron resultados negativos y 6, indeterminadas. Al analizar con *Geenius*TM las 39 muestras con resultado reactivo dieron positivo y las 41 muestras no reactivas dieron resultados negativos. El índice Kappa obtenido fue de 0.85.

Conclusiones: se encontró que hay una alta concordancia entre los dos métodos y que ambos son confiables como pruebas para el análisis confirmatorio de VIH en el Banco de Sangre, sin embargo, el método *Geenius*TM ofrece ventajas por practicidad.

Abstract

Background: There are different confirmatory methods approved by standard 253 to detect HIV-1 or HIV-2 infection, such as: Western blot, Immunofluorescence, Recombinant immunoassay, among others.

Objective: Compare the concordance of recombinant immunoassay (*Geenius*TM) versus Western blot (WB) tests for confirmatory analysis of HIV-reactive samples in donors at the Blood Bank.

Material and methods: Samples that repeatedly showed reactivity for HIV during chemiluminescence screening were analyzed. Confirmatory tests were applied by Western Blot and Recombinant Immunoassay (*Geenius*TM). A double-blind study was carried out using 39 reactive and 41 non-reactive samples by HIV serology. The results were submitted to Diagnostic agreement

Results: When analyzed with WB, the 39 samples with a reactive result gave a positive result and of the 41 samples with a non-reactive result, 35 were found to have negative results and 6 were indeterminate. When analyzed with *Geenius*TM, the 39 samples with reactive results gave positive results and the 41 non-reactive samples gave negative results. The Kappa index obtained was 0.85.

Conclusions: It was found that there is a high agreement between the two methods and that both are reliable as tests for confirmatory analysis of HIV in the Blood Bank, however, for practicality the *Geenius*TM method offers more advantages.

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

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0004-4550-5579^a, 0000-0002-8947-0644^b, 0009-0002-1716-635X^c, 0009-0004-3991-7665^d, 0009-0000-4215-8365^e

Palabras clave
 Prueba de VIH
 Western Blotting
 Inmunoensayo

Keywords
 HIV Testing
 Blotting, Western
 Immunoassay

Fecha de recibido: 28/09/2023

Fecha de aceptado: 27/12/2023

Comunicación con:

Gabriela Sánchez Díaz

 gasadi2297@gmail.com

 55 5627 6900, extensión 21828

Cómo citar este artículo: Sánchez-Díaz G, Castillo-Mercado I, Martínez-Mendoza ME *et al.* Comparación de dos metodologías para confirmación de VIH en Banco de Sangre. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62 Supl 1:e5704; doi: 10.5281/zenodo.10790508

Introducción

El Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) y su Banco de Sangre (BS) son referentes a través del tiempo, manteniéndose a la vanguardia en la obtención de diversos componentes sanguíneos, así como en la sistematización integral de sus procesos e incorporación de tecnologías y políticas de gestión de calidad,¹ con el objetivo de disminuir el riesgo de contagio de infecciones, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), por vía sanguínea.

El VIH es un virus perteneciente al género *Lentivirus* y de la familia *Retroviridae*, compuesto por dos cadenas sencillas de ARN, que transcribe su genoma mediante la enzima transcriptasa inversa y presenta una gran variabilidad genética, dividiéndose en dos cepas: VIH tipo 1 y VIH tipo 2.^{2,3} El VIH tipo 1 se encuentra de manera más común en la población mundial infectada, entre las que se encuentran personas con historia de transfusión sanguínea y usuarios de tejidos de bancos de células troncales.⁴ La detección del VIH se realiza siguiendo algoritmos que incluyen el uso de pruebas de tamizaje y suplementarias o confirmatorias. Por esta razón es de suma importancia realizar pruebas de detección de este virus en la sangre de los donadores.

Desde que en 1981 se anunció la primera evidencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y los primeros casos de esta infección por transfusión en 1985, se hizo obligatorio realizar la prueba de detección del VIH en todos los bancos de sangre.⁵

El número de personas viviendo con VIH a nivel mundial, de acuerdo con lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta finales de 2021 era de 38.4 millones. De este total de personas contagiadas se encontró que la prevalencia de infecciones por VIH a través de transfusiones de sangre es de 0.002% para países de altos ingresos, 0.10% en países de ingresos medianos altos, 0.19% en países de ingresos medianos bajos y 0.70% en países de ingresos bajos.⁶ En el caso de México la prevalencia de infecciones por VIH, en 2021, fue de 0.26% del total de la población⁷ y, durante el periodo de 1983-2022, el 0.9% de las infecciones de este virus fueron transmitidas por vía sanguínea de manera postransfusional o por exposición ocupacional.^{8,9}

En este sentido, para disminuir el contagio por vía sanguínea, el diagnóstico serológico en bancos de sangre de la infección por VIH-1 se basa en la detección de reactividad de anticuerpos específicos y/o antígenos del VIH; de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012.^{10,11}

Las pruebas que se aplican en el BS del CMN SXXI son la quimioluminiscencia, como parte del tamizaje inicial, así

como pruebas confirmatorias para analizar muestras repetidamente reactivas; en el caso del VIH se han utilizado el *Western Blot* y el inmunoensayo recombinante. Estas dos últimas se analizaron en el presente estudio para conocer su eficacia y concordancia como pruebas confirmatorias en el BS.

Material y métodos

Se realizó un estudio de concordancia diagnóstica, comparativo, prospectivo, transversal. Se usaron los Kit New Lav Blot I, kit *Geenius*TM, muestras de sangre y formato de consentimiento informado. Se analizaron las muestras que habían presentado reactividad repetidamente para VIH durante el tamizaje por quimioluminiscencia. Posteriormente, se aplicaron las pruebas confirmatorias por los métodos de inmunoelectrotransferencia (*Western Blot*) e inmunoensayo recombinante (*Geenius*TM). Esto se realizó como un estudio de doble ciego, usando 39 muestras reactivas a VIH y 41 muestras no reactivas, procedentes de donadores del BS del CMN SXXI. Los datos obtenidos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versión 23. Chicago, IL, EUA). Para evaluar la concordancia se calculó el índice Kappa de Cohen.

Resultados

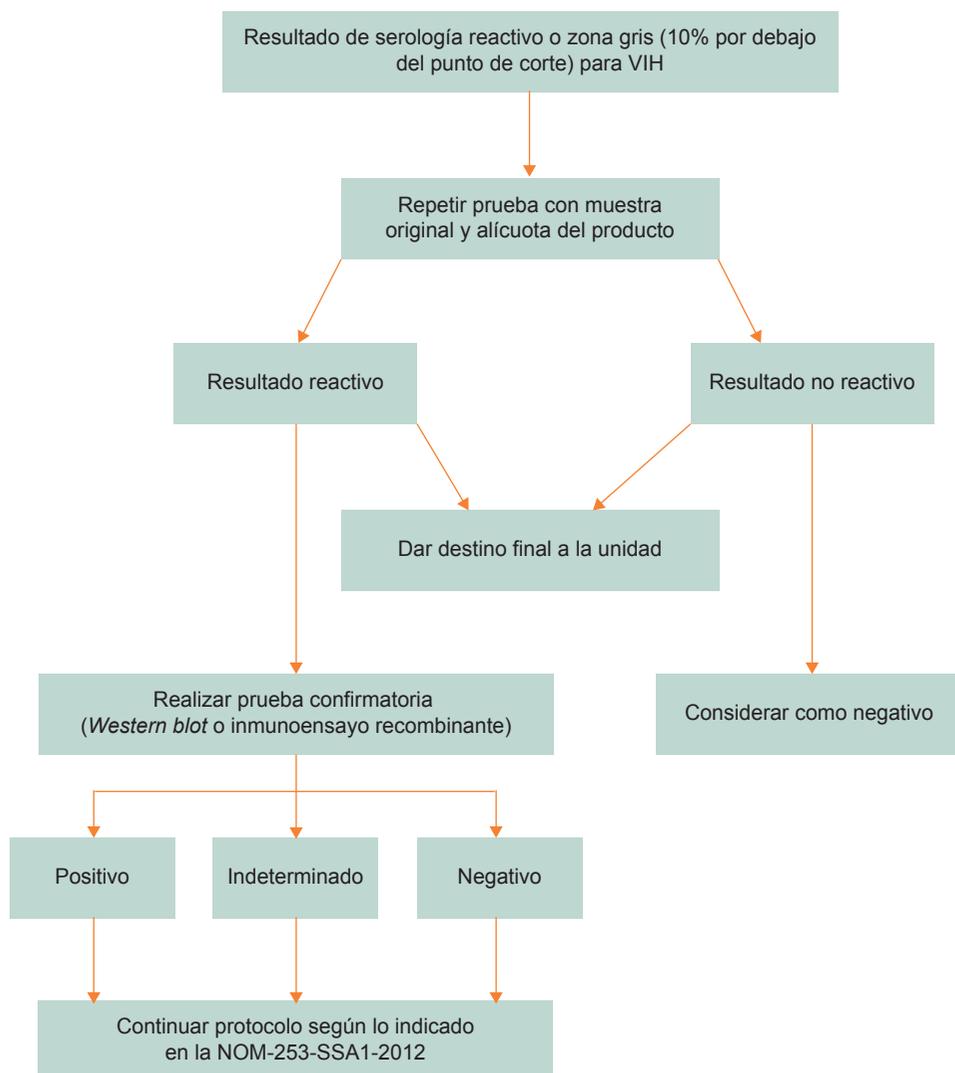
Se estudiaron muestras de donadores del BS del CMN SXXI (cuadro I) que presentaron reactividad para VIH durante las pruebas de tamizaje serológico por quimioluminiscencia y, siguiendo el algoritmo de la NOM-253-SSA1-2012 (figura 1), se procedió a analizar las muestras por dos métodos confirmatorios: *Western Blot* (WB) y *Geenius*TM.

Se realizó un estudio de doble ciego usando 39 muestras reactivas a VIH y 41 muestras no reactivas de donadores. Las 39 muestras con resultado reactivo analizadas por serología dieron un resultado positivo al realizar la prueba confirmatoria por WB, de las 41 muestras con resultado no reactivo por serología se encontró que al analizarlas por el método WB 35 dieron resultados negativos y 6 se reportaron como indeterminadas. De las 41 muestras con resultados no reactivas por serología dieron resultados negativos por el método confirmatorio *Geenius*TM; asimismo, las 39 muestras reactivas por serología dieron resultados positivos con la prueba *Geenius*TM. Al realizar el cálculo del índice Kappa se obtuvo un valor de 0.85 (cuadro II).

Discusión

Existen diferentes tipos de ensayos para la detección

Figura 1 Algoritmo para procesamiento de muestras reactivas a VIH en donadores del Banco de Sangre



Cuadro I Características de la población de donadores de sangre del BS CMNSXXI

Sexo					
Masculino		Femenino		Total	
n	%	n	%	n	%
62	77.5	18	22.5	80	100

Rango de edades: 17 a 53 años

del VIH, las pruebas diagnósticas indirectas (pruebas de anticuerpos, ELISA de tercera generación, quimioluminiscencia, inmunofluorescencia indirecta, *Western Blot* y *Line Immunoassay*) y directas (pruebas de antígeno/anticuerpo, ELISA de cuarta generación y antigenemia p24).¹² En el BS del CMN SXXI se realiza el tamizaje por medio de un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas. Este tipo de pruebas presenta alta sensibilidad (100%) y especificidad (99.97%).¹³

Cuadro II Resultados de pruebas confirmatorias Geenius y WB

		<i>Western Blot</i>	
		Positivo	Negativo
<i>Geenius</i>	Positivo	39	0
	Negativo	0	35

Total de muestras: 80*

Índice de Kappa: 0.85 (alto grado de concordancia)

*Al realizar el cálculo del índice Kappa se obtuvo un valor de 0.85 considerando 6 resultados indeterminados como negativos

El *Western Blot* se utilizó durante varios años en el banco de sangre del CMN SXXI como prueba confirmatoria para la detección de anticuerpos humanos anti-VIH-1, por medio del kit *New LavBlot I* (inmunoelctrotransferencia de lisados víricos).¹⁴ Esta prueba puede usar dos diferentes criterios para evaluar los resultados. El de la OMS y el del CRSS (*Consortium for Retrovirus Serology Standardization*).¹⁵ Si se encuentran bandas que corresponden a alguna proteína del VIH, pero no cumplen con estos criterios la muestra se considera indeterminada. Si se encuentran bandas inespecíficas o ausencia de bandas el resultado se considera negativo. Una alternativa, como prueba confirmatoria, es la prueba *Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay*, la cual es una prueba inmunocromatográfica de un solo uso para la confirmación y diferenciación de anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2, que usa péptidos sintéticos y proteínas recombinantes específicos y un control. Los cartuchos analizados se interpretan de forma automática mediante un lector, y para emitir un resultado positivo, negativo o indeterminado, el sistema utiliza dos criterios, el de la OMS y el del CRSS.¹⁶ Su uso fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en octubre del 2014 y actualmente se utiliza en varios países del mundo.^{17,18} En el presente estudio, usando el método WB, con frecuencia se observaron bandas que no corresponden a las interacciones específicas de Ag-Ab contra las proteínas virales presentes en la tira, lo cual dificulta realizar la interpretación del resultado. Además, en varias tiras también se observaron bandas difusas que sí corresponden a proteínas del virus del VIH tipo 1, pero no cumplen con el requisito de la OMS o del CRSS para ser consideradas positivas, lo cual incrementó la cantidad de pruebas con resultados indeterminados, ya que se requiere experiencia para interpretar correctamente las bandas obtenidas. Al usar el método *Geenius™* no se encontraron resultados indeterminados.

Al realizar el análisis estadístico de los resultados de las pruebas confirmatorias WB y *Geenius™* en las muestras de los donadores se obtuvo un índice Kappa de 0.85, lo que significa que las pruebas tienen una alta concordancia entre sí, coincidiendo con estudios previos que han estudiado a pacientes con probable diagnóstico de VIH y observaron una disminución de muestras con resultados indeterminados usando la tecnología *Geenius™*. Asimismo, la sensibilidad y especificidad fueron equiparables al comparar WB y *Geenius™*, en resultados discrepantes se utilizó la tecnología de ácidos nucleicos NAT (*Nucleic Acid Test*) para aclarar el resultado.¹⁹ En el caso del presente estudio no se pudo realizar un cálculo de sensibilidad y especificidad debido a que las muestras utilizadas son de donadores del BS que aún no han sido diagnosticados con la enfermedad, pero en estudios previos, encontraron que no había diferencia significativa entre la sensibilidad los dos métodos, sin embargo, la prueba *Geenius™* detectó más resultados

positivos en fases agudas y tempranas de la infección por VIH que el WB. De acuerdo con el algoritmo recomendado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), las pruebas con resultados negativos o indeterminados para VIH-1 o VIH-2, se deben analizar por medio de pruebas de NAT, lo cual incrementa los costos de las pruebas para obtener un resultado diagnóstico, por lo que recomiendan el uso de la prueba *Geenius™*.²⁰

Al realizar las pruebas confirmatorias a las muestras de los donadores del BS por los dos métodos confirmatorios se encontraron diferencias significativas en el tiempo de procesamiento, ya que en el caso del WB el tiempo de procesamiento es de 4 horas, además de que este método requiere muchos cuidados durante el procesamiento para evitar contaminación de las muestras o las tiras reactivas. En cambio, con la prueba *Geenius™* el tiempo de procesamiento fue de aproximadamente 30 minutos, además de que es una prueba muy sencilla, coincidiendo con lo estudiado en 2019 por Serhir *et al.*, que evaluaron las pruebas WB y *Geenius™* en muestras de pacientes vivos y pacientes cadavéricos, y utilizaron algoritmos de la OMS, la CDC, la APHL (*Association of Public Health Agency Laboratories*) y la PHAC (*Public Health Agency of Canada*) para detección de VIH tipo 1 y 2, encontrando que ambas pruebas eran confiables; sin embargo, la prueba WB presentó desventajas, como ser un proceso complejo que requiere mayor tiempo de ensayo, así como la obtención de resultados indeterminados, también existe probabilidad de un mal diagnóstico en infecciones por VIH tipo 2. De ahí que al encontrar un mayor avance tecnológico en el uso de la prueba *Geenius™* se recomendó su uso.^{21,22}

En relación con el proceso analítico de la técnica WB, se observó que es una prueba laboriosa, además de que el kit para WB solo identifica anticuerpos del VIH tipo 1, y para poder identificar VIH tipo 2 se requiere otro kit específico, también se observaron varios resultados indeterminados. Para las pruebas confirmatorias realizadas por el método *Geenius™* no se obtuvieron resultados indeterminados, además de que en un solo cartucho puede detectar VIH tipo 1 y 2, y tiene un control interno que validó que el proceso se hubiera completado correctamente. Se ha reportado que actualmente la OMS ha recomendado que se usen nuevas tecnologías para la identificación del VIH en lugar del WB, para reducir tiempos y costos durante el proceso de diagnóstico y así conseguir un inicio más temprano del tratamiento de estos pacientes.^{23,24} Ya que empieza a haber casos como el reportado en 2021 por Medina de la Garza *et al.*²⁵ sobre un caso clínico en el cual un tamizaje de cuarta generación pudo detectar una infección temprana por VIH, mientras que el WB no lo detectó, dando pie a la posibilidad de dar un diagnóstico equivocado al paciente. Los autores recomiendan el uso de pruebas de cuarta generación que puedan

detectar antígeno p24 y anticuerpos contra VIH durante el tamizaje, así como el uso de nuevas tecnologías para las pruebas confirmatorias.²⁶ Por lo tanto, los resultados obtenidos para las pruebas WB y *Geenius*TM en el presente trabajo coinciden con lo reportado en otros estudios realizados en países como Estados Unidos, Corea del Sur, Canadá y Japón, que reportaron el uso de la tecnología *Geenius*TM como comparable o superior a los resultados obtenidos con la prueba *Western Blot* como prueba confirmatoria para detección del VIH.^{27,28}

Conclusiones

Al realizar el cálculo del índice Kappa se obtuvo un valor de 0.85, considerando los resultados indeterminados como negativos, este resultado indica un alto grado de concordancia entre las dos pruebas confirmatorias. Por lo tanto, se identifica que hay una alta concordancia entre los dos métodos y que ambos son confiables como pruebas para el análisis confirmatorio de VIH en el Banco de Sangre.

Tomando en cuenta estos resultados, el uso del kit *Geenius*TM para pruebas confirmatorias de VIH tipo 1 y 2, es más sencilla de realizar que un WB y reduce significativamente los resultados indeterminados, así como los tiempos de procesamiento, además de que cumple con los requisitos señalados por la NOM 253-SSA1-2012 para bancos de sangre y las recomendaciones de la OMS para el uso de nuevas tecnologías en la detección de VIH.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Gama-liel Benítez Arvizu y a la M. en C. Fabiola Del Castillo Núñez, por su colaboración en el desarrollo del presente proyecto.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Ayala-De La Cruz S, Flores-Aréchiga A, Llaca-Díaz J, et al. Tamizaje serológico en donadores de México: avances y tecnología. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2019;57(1):30-35.
2. Abbas A, Litchman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10ª edición. Ed. Elsevier Saunders; 2022.
3. Trejo S, Efecto de la administración intranasal de dos péptidos de la glicoproteína 120 del VIH en la respuesta inmune a nivel sistémico y de mucosas en ratones BALB/c. *IPN*, 2017.
4. Campos E, Benítez G. Historia de los 60 años del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023; 61 Supl 1:S 72-80.
5. Naciones Unidas. ONU. Desafíos globales SIDA, 2021. [Consultado abril 2023] Disponible en: <https://www.un.org/es/global-issues/aids#:~:text=En%20junio%20de%201981%2C%20cient%C3%ADficos,%2C%20sescielo%20identific%C3%B3%20en%201983>
6. World Health Organization. WHO. Infección por el VIH. 2023. [Consultado febrero 2023] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
7. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología, Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2020, 1-61.
8. Centro Nacional para la prevención y el control del VIH y el SIDA. CENSIDA. Día Mundial del SIDA. 1 de diciembre 2022. [Consultado febrero 2023] Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/778212/BOLETIN_DAI_DIA_MUNDIAL_DEL_SIDA_.pdf
9. Secretaría de Salud. Subsecretaría de prevención y promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH. Informe Histórico Día mundial VIH 2022. [Consultado febrero 2023] Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/782936/InformeHistorico_VIH_DVEET_DIAMUNDIALVIH2022.pdf
10. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles. Secretaría de Salud. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH. Informe Histórico de VIH 1er Trimestre 2022. México 2022, 1-18.
11. Tercer sección del Poder Ejecutivo de la Nación Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para La Disposición de Sangre Humana y Sus Componentes Con Fines Terapéuticos.; 2012.
12. Campuzano S, Bajaña C, Córdova E, et al. VIH/SIDA: Pruebas y su Efectividad. *RECIAMUC*. 2019;3(1):653-669.
13. Shepherd SJ, McLellan H, Bell J et al. Evaluation of dried blood spot testing using the Abbott Alinity i. *Journal of Clinical Virology*. 2020;132:104638. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104638
14. Inserto: New Lav Blot I. Equipo de Confirmación para la detección de Anticuerpos Anti-HIV-1 en suero/plasma mediante inmunotransferencia. BioRad.
15. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services 2019. World Health Organization; 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336323/9789241550581-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Saá P, Townsend RL, Wells P et al. Qualification of the *Geenius* HIV 1/2 supplemental assay for use in the HIV blood donation screening algorithm. *Transfusion* 2020; 60(8):1804-1810. doi: 10.1111/trf.15819
17. Prakash R, Mysore Y. Streamlining Laboratory Tests for HIV Detection. Future Opportunities and Tools for Emerging Challenges for HIV/AIDS Control. *IntechOpen*, 2022. doi: 10.5572/intechopen.105096
18. Association of Public Health Laboratories. APHL. Suggested



- Reporting Language for the HIV Laboratory Diagnostic Testing Algorithm. Corporate Author(s): Association of Public Health Laboratories (U.S.). HIV/Viral Hepatitis Subcommittee.; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Published Date: January 2019.1-12.
19. Guiraud V, Bocobza J, Desmonet M et al. Are Confirmatory Assays Reliable for HIV-1/HIV-2 Infection Differentiation? A Multicenter Study. *J Clin Microbiol.* 2023;61(8):e0061923. doi: 10.1128/jcm.00619-23
 20. Wei L, Vickie S. Performance evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV 1/2 supplemental assay, *Journal of Clinical Virology.* 2019;24-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.12.006>.
 21. Serhir B, Desjardins C, Doualla-Bell F, et al. Evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV 1/2 assay as part of a confirmatory HIV testing strategy for Quebec, Canada: comparison with Western blot and Inno-Lia assays. *J Clin Microbiol.* 2019;57(6):1-9. doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.01398-18>
 22. Williams E, Moso M, et al, Laboratory diagnosis of HIV: a contemporary overview in the Australian context, *Pathology, V.* 2023; 55(5):610-620, <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2023.04.001>.
 23. Association of Public Health Laboratories. APHL. American Society for Microbiology. Limitations for the Use of HIV-1 Western Blot in Plasma/Serum. 2015 June. [Consultado abril 2023] Disponible en: <https://asm.org/Articles/Policy/Limitations-for-the-Use-of-HIV-1-Western-Blot-in-P>.
 24. World Health Organization. WHO recommends countries move way from use of western blot and line immunoassays in HIV-testing strategies and algorithms. 2019.
 25. Medina CE, Castro MA, Salinas MC. Near misdiagnosis of acute HIV-infection with ELISA-Western Blot scheme: Time for mindset change. *ID cases.* 2021;25:1-3. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01168
 26. Singh B. Evaluation of the Accuracy of Point-Of-Care Rapid Diagnostic Test for HIV-1 Recent Infections Among Blood Donors in Eight Provinces in South Africa. University of Johannesburg (South Africa). 2022.
 27. Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsubayashi K. et al. Evaluation of Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay for the confirmatory and differential diagnosis of HIV-1/HIV-2 in Japan and reliability of the Geenius Reader in the diagnosis of HIV-2. *BMC Infect Dis* 2021; 21:569. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06291-5>
 28. Tagny C, Bissim M, Djeumen R et al. The use of the Genius™ HIV-1/2 Rapid Confirmatory test for the enrolment of patients and blood donors in the WHO Universal Test and Treat Strategy in Cameroon, Africa. *Vox Sanguinis,* 2020;115(8):686-694. doi: 10.1111/vox.12942

Ma. Guadalupe Carrillo-Montes^{1a}

Resumen

La formación profesional del Patólogo Clínico le permite interactuar entre las diferentes disciplinas médicas y con el personal de salud de las unidades de atención médica, además de permitirle desarrollar las diferentes funciones que realiza en el laboratorio clínico: técnicas, administrativas, control de calidad, manejo de personal, entre otras, consideramos que el uso de herramientas de metodología científica y de bioestadística, darían un importante realce a la práctica diaria en esta profesión, ya que amplían el campo de acción tanto del profesionista como del laboratorio clínico. Por ello se realizan algunas sugerencias para reforzar los cursos de metodología de la investigación durante el desarrollo de la residencia médica con el objetivo de brindar al alumno los conocimientos necesarios para el desarrollo de un pensamiento científico y ético, a través de la aplicación del conocimiento en el documento de tesis con el apoyo de un tutor y profesores, el uso de pruebas bioestadísticas en el trabajo dentro del laboratorio, el conocimiento de la Bioética Médica para favorecer el cuidado y comprensión del paciente, entre otras sugerencias. Se hace imperativo que el profesionista domine estos campos, debido al creciente aumento de la atención médica, la generación de grandes cantidades de información científica disponible, así como el uso de equipos de diagnóstico cada vez más sofisticados y sensibles.

Abstract

The professional training of the Clinical Pathologist allows him to interact between the different medical disciplines and with the Health Personnel of the Medical Care Units, in addition to allowing him to develop the different functions he performs in the Clinical Laboratory: technical, administrative, quality control, management of personnel, among others, we consider that the use of scientific methodology and biostatistics tools would give an important enhancement to the daily practice in this profession, since they expand the field of action of both the professional and the clinical laboratory. For this reason, some suggestions are made to reinforce the research methodology courses during the development of the Medical Residency with the aim of providing the Student with the necessary knowledge for the development of scientific and ethical thinking, through the application of knowledge in the thesis document with the support of a tutor and professors, the use of biostatistical tests in the work within the laboratory, the knowledge of Medical Bioethics to favor the care and understanding of the patient, among other suggestions. It is imperative that the Professional master these fields, due to the growing increase in medical care, the generation of large amounts of available scientific information, as well as the use of increasingly sophisticated and sensitive diagnostic equipment.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación en Salud. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-8812-3555^a](https://orcid.org/0000-0001-8812-3555)

Palabras clave

Educación Médica
Diseño de la Investigación
Personal de Laboratorio
Sistemas de Información de Laboratorio Clínico

Keywords

Education, Medical
Research Design
Laboratory Personnel
Clinical Laboratory Information Systems

Fecha de recibido: 31/08/2023

Fecha de aceptado: 20/10/2023

Comunicación con:

Ma. Guadalupe Carrillo Montes

 guadalupe.carrillom@imss.gob.mx 55 5627 6900, extensión 21229

Cómo citar este artículo: Carrillo-Montes MG. Importancia de la formación científica en el médico patólogo clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5626 doi: 10.5281/zenodo.10790521

Introducción

El médico patólogo clínico tiene una importante función profesional y social en los servicios de salud, por un lado es el encargado de verificar que las muestras biológicas ingresen al laboratorio en un correcto estado (fase preanalítica), se procesen de manera óptima (fase analítica) y se emitan resultados con calidad (fase posanalítica); de esta manera brinda el mejor soporte al médico tratante: para un diagnóstico acertado y oportuno, el establecimiento de un tratamiento adecuado, el seguimiento del paciente y el pronóstico más confiable. Por otra parte, es el enlace entre los diferentes servicios de la unidad hospitalaria y el laboratorio, pues su formación médica le permite generar y conservar los canales de comunicación con el personal de salud de las diferentes especialidades.^{1,2}

La Patología Clínica, comúnmente conocida como *Medicina de Laboratorio*, es una rama muy extensa de la medicina ya que incluye entre sus actividades una amplia gama de subespecialidades como: Banco de Sangre y Medicina Transfusional, Química Clínica, Toxicología, Hematología, Inmunología, Bacteriología Clínica, Serología Infecciosa, Citología, entre muchas más, dependiendo de la unidad de atención médica donde se sitúe el laboratorio, llegando a incluir pruebas con alto grado de sensibilidad y especificidad, como pueden ser las pruebas de biología molecular, de compatibilidad para trasplantes, seguimiento a las reacciones transfusionales, etcétera. Asimismo, para obtener resultados de mejor calidad, la Patología Clínica requiere del uso de equipos de diagnóstico, los cuales cada vez son más sofisticados y precisos; otra de las funciones que integra la Patología Clínica es la administración de los recursos tanto físicos, como económicos y de capital humano.

Este es el gran reto que enfrenta diariamente el profesional de la Patología Clínica: tomar decisiones cada vez más complejas que requieren de un alto grado de especialización y un avanzado nivel de conocimientos.³

Actualmente se considera que más del 70% de las decisiones del médico tratante se sustentan en datos de laboratorio, por lo que la Patología Clínica, o Medicina de Laboratorio, se ha colocado como la especialidad que más impacta en la atención del paciente.⁴

Desde su formación, el médico patólogo clínico debe conocer y profundizar en el conocimiento de las materias que integran el perfil del especialista, conocer el ambiente laboral, los roles y los objetivos del laboratorio; sin embargo, existe una herramienta que ha sido por años subvalorada en el laboratorio clínico: el uso de la metodología científica, en la creencia de que está desvinculada del quehacer dia-

rio, reservada solo para los profesionales en investigación que se desarrollan en laboratorios especializados.⁵

La formación del médico residente

En la formación del médico residente de todas las especialidades se incluyen asignaturas sobre temas en medicina enfocadas al área de especialización correspondientes, las cuales se complementan con sesiones de lectura crítica de artículos científicos.⁶ Estas acciones permiten que el profesional en formación conozca la literatura científica, con el objetivo de fomentar un sano hábito, permitiéndole adquirir las habilidades y el conocimiento del método científico, en concordancia con los objetivos solicitados por las universidades para complementar los créditos académicos y la presentación de una tesis original, dirigida y supervisada por un tutor (que generalmente es un especialista en Patología Clínica graduado), quien tiene como objetivo compartir el conocimiento y guiar al Médico Especialista en formación con la tesis de investigación,⁷ que define las directrices en la formación científica del médico patólogo clínico y mejora su autoconfianza.

Cabe resaltar el trabajo de los profesores, quienes con su experiencia y profesionalismo se enfocan en lograr el aprendizaje del futuro especialista, para lograr este objetivo invariablemente se requiere la participación del alumno, quien debe complementar lo aprendido en las áreas hospitalarias con lecturas y revisiones bibliográficas de los temas, en esta parte es donde se favorece la creatividad, la curiosidad y la iniciativa de cada alumno. Ningún programa académico es totalmente completo, a pesar de ser lo más exhaustivo posible, y es entonces cuando la iniciativa del alumno permitirá complementar el conocimiento adquirido.⁵

A partir de la pandemia por covid-19 los métodos tradicionales de enseñanza tuvieron que transformarse, llevando tanto a los profesores como a los alumnos al uso de herramientas digitales, lo que permitió el desarrollo de nuevas técnicas de capacitación y aprendizaje.⁸

¿Cómo lograr la formación científica en el médico patólogo clínico?

1. Reforzar los cursos en metodología de la investigación, enfocando los conocimientos adquiridos en el aula a la elaboración del protocolo de investigación. La metodología de investigación puede ser un tema poco atractivo para el médico residente, debido a lo teórico de sus conceptos, por ello es importante asignar un tutor desde el inicio de la residencia y que el tutor acompañe al alumno hasta la aplicación del concepto, lo que resultará en una

comprensión adecuada de los términos utilizados, y el cumplimiento de los objetivos de la metodología de la investigación y de la interpretación de los resultados obtenidos. El método científico produce conocimiento científico, pero para lograrlo se deben respetar y seguir las bases establecidas por la metodología de la investigación, cada apartado tiene un sustento crítico fundamental que debe ser valorado en todo su contexto. Cabe resaltar que en el proceso de aprendizaje estamos involucrados tanto los profesores como los alumnos para lograr la vinculación de los elementos teóricos a la práctica, desarrollando en el alumno la autonomía y capacidad para utilizar el conocimiento y las técnicas en metodología de la investigación y aplicarlas en la elaboración del protocolo de investigación, a través de una postura integradora, para favorecer la cimentación de conocimiento, desarrollar habilidades prácticas, adquirir nuevas destrezas para que el especialista en formación desarrolle cualidades, valores y normas que orienten su comportamiento científico.⁹

Es necesario favorecer el desarrollo del enfoque científico en la educación del médico especialista mediante: la observación (pregunta de investigación), la construcción de teorías (marco teórico), la predicción basada en la teoría (formulación de hipótesis), la realización de pruebas (experimentación) y el desarrollo de conclusiones, sin omitir ningún paso metodológico para permitir reiniciar el ciclo, desarrollando la base para la investigación basada en evidencia.¹⁰

2. Apoyar los seminarios de investigación, diseñados a partir de una estructura formal, con los contenidos organizados de acuerdo con el diseño y desarrollo de una investigación, con actividades participativas y estrategias que fomenten la búsqueda de información de manera crítica, permitiendo al alumno la presentación de sus ideas, vertidas en el protocolo de investigación y sus avances en la elaboración de su tesis. Con este ejercicio el alumno tomará confianza sobre las acciones que está realizando, aprenderá a recibir críticas constructivas para mejorar el protocolo de investigación, valorará los avances logrados e identificará los puntos débiles de su proyecto o de los argumentos que lo sustentan, permitiendo realizar correcciones y ajustes en la metodología empleada. Asimismo, le permitirá acceder a la experiencia de sus compañeros, a los aprendizajes que han ido construyendo y adquiriendo, logrando una reflexión integral que le permita alcanzar el conocimiento y desarrollar las competencias necesarias en el campo de la investigación.¹¹
3. Fomentar a lo largo de la especialización el uso de herramientas bioestadísticas. La especialidad de Patología

Clínica, por su naturaleza, administra gran cantidad de datos obtenidos de las diferentes pruebas que se realizan en cada laboratorio, por lo que el conocimiento de la bioestadística no debería reservarse solo a las clases en aula, sino a la práctica diaria, fomentando el uso y manejo de bases de datos para su análisis, lo cual le permitirá al médico residente acercarse al uso esta información, a identificar la calidad de los mismos y al análisis del posible uso de la información obtenida. El uso de algunas pruebas de manera constante fomentará en el médico residente la confianza en su uso y favorecerá el desarrollo del pensamiento crítico, pruebas como: media, mediana, moda, desviación estándar, rango, coeficiente de variación; así como el uso de las medidas utilizadas en Epidemiología Clínica para identificar la frecuencia de enfermedades como son: proporción, razón, tasa, prevalencia e incidencia, que pueden apoyar a la identificación de un posible riesgo de enfermedad en la población atendida.^{12,13} Dentro del contexto del uso continuo de la bioestadística es importante señalar que el conocimiento, uso, construcción e interpretación de Indicadores Médicos de calidad, brindará al especialista en formación una herramienta indispensable que le permitirá estimar en una escala de medición (derivada de una serie de hechos observados), el estado actual del laboratorio, y le permitirá gestionar recursos, dar cumplimiento a los objetivos y metas establecidas para la mejora continua de calidad en los procesos que se desarrollan dentro del laboratorio o la unidad de atención médica para reducir la tasa de errores y mejorar la atención del paciente.^{14,15}

4. Fortalecer los cursos de bioética, especialmente sobre ética en investigación. La investigación siempre ha estado rodeada de riesgos para sus participantes, el investigador en muchas ocasiones no dimensiona el alcance de sus acciones, por lo que toda investigación debe ser valorada y revisada por expertos antes de iniciarse, los cuales deben verificar los riesgos a los que se someten los pacientes, además debe validar el fundamento científico de la investigación propuesta. En una sociedad donde se existen diferentes puntos de vista y diferentes ideologías, es necesario que exista una herramienta que permita establecer acuerdos en un marco de reflexión y análisis, de aquí nace la bioética, como una respuesta a la necesidad de brindar protección a las personas que participan como sujetos de investigación. La ética en investigación promueve los principios éticos fundamentales: de respeto a la autonomía del paciente, beneficencia y no maleficencia, justicia y, el más recientemente agregado, principio de responsabilidad. Además, sugiere que ante todo prevalezca el respeto a la dignidad del ser humano, la protección de sus derechos y de su bienestar.¹⁶

La aplicación general de una carta de consentimiento informado ayuda a comprender cabalmente al paciente (o participante) la naturaleza de su contribución y le brinda la capacidad de decidir de una forma voluntaria y consciente si desea, o no, colaborar en la investigación, esta carta es vital para garantizar la seguridad y mantener el respeto.¹⁷

Desde el 2011, Perales¹⁸ menciona que la ciencia por su propia naturaleza y metodología es un ejercicio continuo de observar e interpretar la realidad que nos rodea (ensayo y error) y de manera progresiva permite, de alguna manera, ir corrigiendo resultados previos. En este proceso la generación de conocimiento puede convertirse en una fuente de poder, o en conocimiento con potencial económico, y puede ser utilizado para fines diferentes del que fue originalmente propuesto, la única forma de enfrentar los problemas éticos y bioéticos es aumentando el diálogo, la reflexión, la solidaridad, buscando el bien común, no solo del ahora sino también en el futuro, y no solo del ser humano sino también del entorno que nos rodea.

5. Fortalecer el pensamiento crítico para la toma de decisiones y solución de problemas. El pensamiento crítico conceptualizado como: la capacidad humana de analizar, comprender y evaluar la información existente respecto de un tema, (generalmente datos) para intentar esclarecer la veracidad de dicha información y alcanzar una idea justificada al respecto (verdad o no), con su inherente incertidumbre y variabilidad, es una habilidad que requiere práctica y requiere implementarse, generalmente se logra tomando decisiones basadas en la información disponible y analizando los resultados de tales decisiones. Para desarrollar esta habilidad se sugiere reflexionar sobre la información que recibimos, su origen y su veracidad, dudar de lo que se percibe como verdadero y formular una opinión con base en los datos disponibles. Dentro de la formación del médico residente debe promoverse la necesidad de desarrollar el pensamiento crítico, fomentando la duda razonable, sea sobre una idea, un resultado de laboratorio, un diagnóstico, una conclusión en un artículo, etc. El alumno deberá analizar la información, presentar y debatir sus opiniones, buscar información que dé soporte a su conclusión, comparar la información con otros grupos y desarrollar la intuición para identificar puntos débiles en los argumentos. El pensamiento crítico se favorece con el conocimiento de la bioestadística, con temas como frecuencias, probabilidad, riesgo, uso de pruebas de verificación, etc., lo que le permitirá realizar un análisis exhaustivo de la información y sustentar sus decisiones con pruebas de verificación.^{19,20}

El pensamiento crítico con base en evidencia científica apoya la mejora continua y evita el uso inadecuado de

conceptos técnico-clínicos, fomenta el cuestionamiento y la resolución de los problemas.²¹

6. Manejo de bases de datos. Una de las principales limitaciones para el uso de los datos que se generan en los laboratorios es el manejo de la información (resultados de laboratorio), debido a la enorme cantidad de información contenida en el sistema de cada laboratorio. Esta cantidad dependerá del tipo de pruebas que se realizan en cada unidad médica. A pesar del gran potencial, muchos de estos datos no son utilizados para las estadísticas del hospital, lo cual en algunos casos supone una gran pérdida. Por ejemplo, en hospitales de gran concentración donde se podría conocer la prevalencia de las enfermedades más atendidas en el hospital. Entre las causas se identifica la falta de conocimientos en el manejo de bases de datos. Para los especialistas no es un trabajo fácil, requiere capacitación y práctica constante. En este aspecto, el especialista que puede tener una mejor visión sobre el impacto de la información sobre de las enfermedades atendidas en su hospital es el patólogo clínico como administrador de los datos que se generan en su laboratorio. Al utilizar herramientas estadísticas desde la formación los especialistas pueden hacer que los datos generados en su laboratorio sean más útiles, no solo para el paciente, sino para la toma de decisiones del médico tratante y de los directivos en la unidad médica. Es ampliamente reconocido que la medicina de laboratorio tiene un efecto sustancial en la toma de decisiones clínicas.²² Por otra parte, el uso habitual de tecnologías de la información y la tendencia a la digitalización de la información viene a revolucionar la Patología Clínica, que se visualiza en un futuro no muy lejano como un "*Laboratorio Digital*".²³

Actualmente se están generando grandes cantidades de datos que ofrecen oportunidades para monitorear, analizar, mejorar la calidad, la seguridad y la eficiencia de los servicios de salud.²⁴

¿Cómo apoya el conocimiento científico a la Patología Clínica?

Brinda a los médicos especialistas en formación una base intelectual sólida para conocer, comprender y/o aplicar las nuevas tecnologías, nuevos conocimientos y avances en la Medicina Clínica, Genómica y Traslacional, apoya en la toma de decisiones para la mejor y más oportuna atención de los pacientes, orienta la búsqueda de información y ayuda a valorar la veracidad de las fuentes y de los datos.²⁵

Otras ventajas que se derivan a partir del uso de la metodología científica son:

- Investigación científica como vía de superación profesional, la cual alcanza relevancia en la medida que se orienta a la solución de problemas relacionados con la actualización y profesionalización del capital humano.²⁶
- Brinda valores científicos, profesionales y bioéticos en los procesos cotidianos del laboratorio.
- Puede apoyar en la prevención de errores (preanalíticos, analíticos y posanalíticos).
- Permite la correlación de las pruebas de laboratorio con los resultados del paciente a través del análisis y verificación de los resultados.
- Favorece la comunicación con el médico tratante a favor de la atención del paciente.
- Apoya la participación del laboratorio en protocolos de investigación para generar evidencia científica.
- Considera el uso de evidencia científica actualizada para dar soporte a las diferentes pruebas diagnósticas.
- Favorece la obtención de datos para las estadísticas de las unidades médicas en la toma de decisiones y del médico tratante.
- Brinda experiencia adicional con el uso de la bioestadística desde la formación.
- Ayuda a enfrentar desafíos, como la pandemia por covid-19 que marcó un antes y un después en la investigación clínica y los servicios de salud.²⁷
- Puede favorecer la mejor administración de los recursos con el uso de pruebas más precisas.

- Mejora el uso de la tecnología de la información en salud y el manejo de bases de datos.

Estas “ventajas” no significan que el especialista actual no posea estas habilidades y que los laboratorios estén emitiendo resultados inadecuados, simplemente es una propuesta para facilitar el acceso al conocimiento desde la formación, en un intento de brindarle al alumno las herramientas necesarias para su desarrollo profesional desde el inicio.^{28,29}

El trabajo del médico patólogo clínico debe impactar en la atención médica de cada unidad médica, generando resultados de calidad.¹ Para que el médico patólogo clínico en formación adquiera las herramientas necesarias en investigación es necesario dedicarle tiempo, constancia y aprendizaje. Desde el 2007, Peerschke³⁰ mencionó que se recomienda educar a los estudiantes en los principios fundamentales de la ciencia traslacional y clínica, para garantizar que los médicos puedan interpretar y evaluar de manera efectiva la importancia de los nuevos descubrimientos, así como para garantizar que la investigación biomédica llegue hasta la cabecera del paciente.³¹ Tomado en consideración que el papel de la medicina de laboratorio es de suma importancia, debemos fomentar el desarrollo de una nueva generación de profesionales y líderes que integren en su formación habilidades técnicas, administrativas y científicas, con una visión más amplia del cuidado del paciente, todo desde un enfoque humanista, ético y reflexivo.³²

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. La Rosa FB, Urquiza BL. El rol del patólogo clínico en COVID-19. Una perspectiva peruana. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2020;67(4):185-9. doi: 10.35366/99465.
2. Sánchez-Díaz JS, Monares-Zepeda E, Peniche-Moguel KG, et al. Fase preanalítica: «La solución está en nuestras manos». *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2021;68(3):118-22. doi: 10.35366/105029.
3. UC San Diego Health. Descripción general de la Patología Clínica. San Diego; UC San Diego Health: 2023. Disponible en: <https://myhealth.ucsd.edu/Spanish/RelatedItems/85,P04052>
4. Salinas M. Laboratory Medicine: from just testing to saving lives. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(10):1677-8. doi: 10.1515/cclm-2023-0379.
5. Universidad Nacional Autónoma de México. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM). Programa operativo del curso de especialización (residencia) en patología clínica. Ciudad de México: Facultad de Medicina UNAM; 2020. Disponible en: <https://www.medicasur.com.mx/work/models/ms/Resource/9198/1/images/ProgramaOperativoPatologiaClinica2020-2021.pdf>
6. Pichardo-Rodríguez R, Córdova-Cueva L, Saavedra-Velasco M. Lectura crítica de estudios clínicos. Bases prácticas para el médico residente de especialidades clínicas. *Rev Fac Med Hum.* 2021;21(3):623-30. doi: 10.25176/RFMH.v21i1.3166.
7. Vidal-Villa A, Flores-Espina L, Espinoza-Alarcón E, et al. Aprendizaje asistido por pares en la formación clínica de pregrado: percepción de tutores y tutorados. *FEM (Ed. impresa).* 2021;24(4):167-71. doi: 10.33588/fem.244.1132
8. Balderas-Solís J, Roque-Hernández RV, López-Mendoza A, et al. ¿Cómo cambió la enseñanza-aprendizaje de las asignatu-

- ras prácticas en el área de tecnologías de la información con la covid-19? *Rev Iberoam Investig Desarro Educ.* 2021;11(22):e6. doi: 10.23913/ride.v11i22.826.
9. Ávalos-Carranza MT, Amador-Olvera E, Zerón-Gutiérrez L. Consultorio escuela. El aprendizaje vinculado de la teoría con la práctica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(5):548-51.
 10. Melvin A, Patel RS. Applying educational theory to medical education research. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(12):2085-9. doi: 10.1111/ced.15287.
 11. Ospina-Rave BE, Toro-Ocampo JA, Aristizábal-Botero CA. El seminario de investigación y su relación con las diferentes metodologías y estrategias de enseñanza aprendizaje. *Invest Educ Enferm.* 2008;26 Suppl 2: 72-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=105215278005>
 12. Mishra P, Pandey CM, Singh U, et al. Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(1):67-72. doi: 10.4103/aca.ACA_157_18.
 13. Fajardo-Gutiérrez A. Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):109-20.
 14. Torres-Salgado MK. Indicadores de desempeño de procesos médicos con alineamiento estratégico en la atención al paciente. *Cir Cir.* 2021;89(3):403-10. doi: 10.24875/CIRU.20000046.
 15. Sciacovelli L, Padoan A, Aita A, et al. Quality indicators in laboratory medicine: state-of-the-art, quality specifications and future strategies. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(4):688-95. doi: 10.1515/cclm-2022-1143.
 16. Comisión Nacional de Bioética. Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. México: Secretaría de Salud; 2016. 66 p. Disponible en: https://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/registrocomites/Guia_CEI_paginada_con_forros.pdf
 17. Varkey B. Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice. *Med Princ Pract.* 2021;30(1):17-28. doi: 10.1159/000509119.
 18. Perales A. Ética, bioética y medicina. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(4):578-80. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000400001
 19. Venderel-Moracho M, Rodríguez-Mantilla JM. Pensamiento crítico: conceptualización y relevancia en el seno de la educación superior. *Rev Educ Sup.* 2020;49(194). doi: 10.36857/resu.2020.194.1121
 20. Holmes NG, Wieman CE, Bonn DA. Teaching critical thinking. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(36):11199-204. doi: 10.1073/pnas.1505329112.
 21. Martí-Bonmatí L. Embracing critical thinking to enhance our practice. *Insights Imaging.* 2023;14(1):97. doi: 10.1186/s13244-023-01435-4.
 22. Gross DJ, Kennedy M, Kothari T, et al. The Role of the Pathologist in Population Health. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143(5):610-20. doi: 10.5858/arpa.2018-0223-CP.
 23. Neumaier M, Watson ID. The end of Laboratory Medicine as we know it? *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(3):305-7. doi: 10.1515/cclm-2018-1264.
 24. Sheikh A, Anderson M, Albala S, et al. Health information technology and digital innovation for national learning health and care systems. *Lancet Digit Health.* 2021;3(6):e383-96. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00005-4.
 25. Ducatman BS, Ducatman AM, Crawford JM, et al. The Value Proposition for Pathologists: A Population Health Approach. *Acad Pathol.* 2020; 7:2374289519898857. doi: 10.1177/2374289519898857.
 26. Robles-Mirabal V, Serrano-Díaz CA, Barrios-Rodríguez T, et al. La investigación científica como vía de superación profesional. *Edumecentro.* 2019;11(2):220-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742019000200220
 27. Sohrabi C, Mathew G, Franchi T, et al. Impact of the coronavirus (COVID-19) pandemic on scientific research and implications for clinical academic training - A review. *Int J Surg.* 2021; 86:57-63. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.12.008.
 28. Wijesooriya NR, Mishra V, Brand LP, et al. COVID-19 and telehealth, education, and research adaptations. *Pediatr Respir Rev.* 2020;35:38-42. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.009.
 29. Zia Z, Salehi A, Amini M, et al. Relationship between research self-efficacy and evidence-based practice in the medical students. *J Educ Health Promot.* 2022;11:221. doi: 10.4103/jehp.jehp_1233_21.
 30. Peerschke EI, Agrawal Y, Alexander CB, et al. Proposed research training guidelines for residents in laboratory medicine. *Clin Lab Med.* 2007;27(2):241-53. doi: 10.1016/j.cll.2007.03.002.
 31. Plebani M. Navigating between technology and professionalism: key points for the future of clinical laboratories. *J Lab Precis Med* 2019;4:32. doi: 10.21037/jlpm.2019.08.04
 32. Talavera JO. Juicio clínico: el método científico aplicado a la clínica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(5):267-8.

Antígeno plaquetario humano: breve revisión del tema y su significado clínico

Human platelet antigen: brief review of the
topic and its clinical significance

Mari C. Moran-Espinosa^{1a}, Stella A. Zepeda-Aguilera^{1b}, Hector Diaz-Garcia^{2c}

Resumen

Los antígenos plaquetarios son componentes celulares esenciales en la cascada de coagulación y la respuesta inmune. Las plaquetas, son pequeñas fracciones celulares anucleadas de 2 a 3 µm resultantes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos. Su función en la hemostasia es la formación de coágulos para detener el sangrado en caso de lesiones vasculares. Los antígenos plaquetarios son proteínas que se encuentran en la superficie de estas fracciones anucleadas participando en la interacción con otras células sanguíneas y la respuesta inmunológica. La variabilidad genética y las diferencias individuales en los antígenos han llevado al descubrimiento de diversos sistemas de antígenos, como el sistema HLA (antígeno leucocitario humano) y el sistema ABO. Estos sistemas influyen en la compatibilidad sanguínea realizadas durante transfusiones y trasplantes, al igual que en la aparición de reacciones adversas. La investigación en este campo ha propuesto mecanismos relacionados con la patogénesis de los trastornos plaquetarios y enfermedades autoinmunes. El estudio de los antígenos ha evolucionado con avances en la genética, la biología molecular y la inmunología, lo que conlleva a una mejor comprensión, relevancia clínica y su impacto en la salud humana. La identificación de estos antígenos continúa siendo esencial para la mejora en terapias de transfusión, investigación en trastornos hemorrágicos y la exploración de posibles blancos terapéuticos en diversas enfermedades.

Abstract

Platelet antigens are essential cellular components in the coagulation cascade and the immune response. Platelets are small anucleate cellular-fragments, measuring 2 to 3 µm, resulting from the fragmentation of megakaryocyte cytoplasm. Their role in hemostasis involves clot formation to halt bleeding in case of vascular injuries. Platelet antigens are proteins found on the surface of these cell fragments, participating in interactions with other blood cells and the immune response. Genetic variability and individual differences in antigens have led to the discovery of various antigen systems, such as the HLA (human leukocyte antigen) system and the ABO system. These systems influence blood compatibility in transfusions and transplants, as well as the occurrence of adverse reactions. Research in this field has proposed mechanisms related to the pathogenesis of platelet disorders and autoimmune diseases. The study of antigens has evolved with advances in genetics, molecular biology, and immunology, leading to a better understanding of their clinical relevance and impact on human health. The identification of these antigens remains crucial for improving transfusion therapies, investigating bleeding disorders, and exploring potential therapeutic targets in various diseases.

¹Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Centro de Investigación en Malformaciones Congénitas. Ciudad de México, México

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Enfermería y Obstetricia. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-1946-0790^a, 0009-0007-2467-2302^b, 0000-0002-2375-4759^c

Palabras clave

Plaquetas
Antígenos de Plaqueta Humana
Trombocitopenia
Transfusión Plaquetaria

Keywords

Blood Platelets
Antigens, Human Platelet
Thrombocytopenia
Platelet Transfusion

Fecha de recibido: 09/08/2023

Fecha de aceptado: 10/10/2023

Comunicación con:

Hector Diaz Garcia

 hecdiazgar@gmail.com

 55 5228 9917, extensión 3306

.....
Cómo citar este artículo: Moran-Espinosa MC, Zepeda-Aguilera SA, Diaz-Garcia H. Antígeno plaquetario humano: breve revisión del tema y su significado clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5586 doi: 10.5281/zenodo.10790529

Generalidades y función plaquetaria

Las plaquetas son fragmentos de citoplasma sin núcleo derivados de los megacariocitos de la médula ósea.¹ Tienen un tamaño de, aproximadamente, 2-3 μm de diámetro resultantes de la fragmentación de las células antes mencionadas y que, en personas sanas, se encuentran de manera abundante en el torrente sanguíneo (150,000 - 450,000 / μL).² Las plaquetas extienden diversas funciones que incluyen la hemostasia primaria, los procesos inflamatorios y su participación en la respuesta inmune.^{1,3}

La visión más integrada de las plaquetas resalta su papel como fragmentos anucleados con funciones inmunitarias que participan activamente en una red con las células endoteliales y los sistemas de coagulación de la sangre. La activación de las plaquetas es desencadenada por diversos agonistas que se encuentran en la pared vascular lesionada o que se genera durante el inicio de la coagulación.⁴ Las plaquetas regulan la hemostasia adhiriéndose a los vasos sanguíneos en masa, mediante enlaces cruzados con moléculas de fibrinógeno, formando un coágulo de fibrina para evitar la pérdida sanguínea.^{2,5} Una interacción crítica implica al factor de von Willebrand (vWF), que se inmoviliza en el colágeno subendotelial expuesto después de una lesión vascular. El vWF se une al complejo de glicoproteínas (GP) Ib-IX y V (GPIb-IX-V) en las plaquetas, iniciando la activación plaquetaria. Además, se generan pequeñas cantidades de trombina, una enzima clave en la cascada de coagulación durante el inicio de la coagulación. La trombina ha sido identificada como uno de los agonistas de plaquetas más potentes conocidos, que ejerce sus efectos a través de los receptores activados por proteasas (PAR) 1 y 4, que son receptores acoplados a proteínas G (GPCR) activados mediante la escisión proteolítica. La trombina no solo activa los PAR, sino que también se une con alta afinidad a la cadena alfa del GPIIb del complejo GPIIb-IX-V, facilitando la respuesta plaquetaria a dosis bajas de trombina. Además de la trombina, existen otros agonistas de plaquetas que contribuyen a la activación completa. Dos ejemplos destacados son el difosfato de adenosina (ADP) y el tromboxano A2. Ambas moléculas se unen a receptores específicos acoplados a proteínas G en la superficie de las plaquetas, aumentando aún más la activación plaquetaria y amplificando la respuesta en presencia de otros agonistas.⁶

Esta intrincada red de mecanismos de activación plaquetaria expone la naturaleza multifacética de las plaquetas en la hemostasia, durante la trombosis y en las respuestas inmunitarias. Estudiar esas interacciones y la comunicación entre las plaquetas y las células vasculares es crucial para entender la complejidad de la biología vascular y establecer las bases teóricas sólidas para el diseño de terapias nove-

dosas dirigidas al tratamiento de enfermedades vasculares, inmunitarias u oncogénicas.⁴

Actualmente se han identificado aproximadamente 182 glicoproteínas que se encuentran asociadas a la membrana de las plaquetas, un subconjunto de las cuales consiste en receptores de membrana plaquetaria similares a los receptores tipo *Toll* (*Toll-like receptors* o *Platelet-TLRs*, por sus siglas en inglés): receptores de complemento, receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión. Estas GP desempeñan un papel fundamental en los mecanismos fisiológicos normales y patológicos durante la activación plaquetaria.³

Antígenos plaquetarios

Los antígenos plaquetarios humanos (HPA, *Human Platelets Antigens*, por sus siglas en inglés) son glicoproteínas genéticamente polimórficas, heredadas en un sistema bialélico y expresadas en la membrana de las plaquetas.⁷ El polimorfismo de los HPA se debe a una sustitución de una base nitrogenada en la región codificante de los genes relacionados a estos antígenos, lo que conduce a una diferencia de un aminoácido en la glicoproteína relacionada.⁸

Los HPA son aloantígenos expresados en la membrana de las plaquetas, y hasta la fecha se han identificado 35 HPA. Cada HPA representa una de las seis glicoproteínas plaquetarias: GPIIb, GPIIIa, GPIa, GPI, GPIb α , GPIb β y CD109. Se agrupan en seis sistemas bialélicos: HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5 y HPA-15. Se ha observado que la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*, por sus siglas en inglés), en la secuencia génica puede ocasionar una sustitución de un aminoácido relevante en la glicoproteína plaquetaria correspondiente, con la excepción de HPA-14bw (cuadro I),⁹ el HPA-1a/1b y el HPA-4a/4b son causados por la sustitución de una prolina por una leucina en la posición 33 (HPA-1 bp T196C, aminoácido Leu33Pro) y la sustitución de una arginina por una glutamina en la posición 143 (HPA-4 bp G526A, aminoácido Arg143Gln) en la GPIIIa, respectivamente. El polimorfismo en la GPIIb y en la GPIa resultan de HPA-3a/3b (Ile843Ser) y HPA-5a/5b (Glu505Lys), respectivamente. El HPA-15a/15b está asociado con un cambio de Tyr703Ser en CD109.³

Los estudios de heredabilidad en gemelos han reportado que la variación en el recuento de plaquetas y el volumen medio de plaquetas (*Mean Platelet Volume*, VPM por sus siglas en inglés) están, en gran medida, determinados por los genes. El SNP es el tipo más común de variación genética en las regiones codificantes y no codificantes de los genomas. Hasta la fecha, se han depositado más de 10 millones de SNP de referencia humana en la base de

Cuadro I Antígenos plaquetarios humanos

Sistema	Antígeno	Nombre original	Glicoproteína	Cambio de AA	CD	Trastorno asociado
HPA-1	HPA-1a / 1b	Zw ^a , Pl ^{A1} , Zw ^b , Pl ^{A2}	GPIIIa	L33P	CD61	FNAIT, PTP, MPR
HPA-2	HPA-2a / 2b	Ko ^a , Ko ^b	GP1b α	T145M	CD42b	FNAIT, PTP, MPR
HPA-3	HPA-3a / 3b	Bak ^a , Lek ^a , Bak ^b	GP1Ib	I843S	CD41	FNAIT, PTP, MPR
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	GPIIIa	R143Q	CD61	FNAIT, PTP, MPR
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b				
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GP1a	E505K	CD49b	FNAIT, PTP, MPR
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a				
HPA-15	HPA-6b,7b,8b,9b,10b,11b,12b,13b,14b,5b,16b,17b,18b,19b,20b,12b,22b,23b,24b,25b,26b	Ca ^a , Tu ^a , Mo ^a , Sr ^a , Max ^a , La ^a , Gro ^a , Iy ^a Sit ^a , Oe ^a , Gov ^b , Gov ^a , Duv ^a , Va ^a , Cab ^a , Sta, Kno Nos, Sey, Hug Cab2 ^{a+} , Swi ^a	GPIIIa/ GP1Ib/ GP1b β / CD109/ GP1a	R489Q	CD61	FNAIT, PTP, MPR

El sistema HPA-15 es el más polimórfico

Tomado y modificado de: versiti.org y Curtis & McFarland (2013)

FNAIT: trombocitopenia aloinmune fetal y neonatal; PTP: púrpura transfusional; MPR: refractariedad plaquetaria multitransfusión; AA: aminoácido; CD: cúmulo de diferenciación

datos pública dbSNP del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*, por sus siglas en inglés).¹ De los cuales, solo algunos SNP son los responsables del origen de los diferentes HPA (cuadro I).

Importancia clínica del antígeno plaquetario humano

Reacciones anti-HPA

Los anticuerpos anti-HPA son bien conocidos por su asociación con la púrpura postransfusión (PTP), la cual es una complicación asociada a la transfusión poco común pero grave, que se caracteriza por una trombocitopenia profunda que se desarrolla en un plazo de dos semanas después de la transfusión.¹⁰ La probabilidad de desarrollar PTP parece aumentar debido a la exposición previa a un HPA ausente en las plaquetas del paciente y en varios informes de casos han identificado a las mujeres como la población mayormente afectada por esta condición.¹¹ La transfusión posterior expone nuevamente al receptor a este antígeno, lo que desencadena una respuesta aloinmune la cual induce la destrucción de las plaquetas autólogas. El anticuerpo implicado es el anti-HPA-1a producido por receptores HPA-1a/1b, un genotipo poco común en población caucásica.¹²

Se piensa que la incompatibilidad por HPA-1 ocasionada por aloinmunización materna es la causa más común

de trombocitopenia moderada y severa en el feto y en recién nacidos (FNAIT).¹³ Aunque la FNAIT es una enfermedad rara, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 1000 nacimientos, los productos afectados pueden tener graves consecuencias, incluyendo hemorragia intracraneal (ICH) fetal y neonatal.¹⁴ La FNAIT se sospecha durante las primeras 24 horas de vida extrauterina cuando el recién nacido presenta hematomas y signos de sangrado acompañados de un recuento plaquetario inferior a 30,000 plaquetas/mL o si existe antecedente familiar de FNAIT. El manejo de estos RN es propiamente la transfusión de plaquetas e inmunoglobulina intravenosa. Además, se sospecha de FNAIT cuando existe en la familia un antecedente de otro u otros hijos afectados. En estos casos, la forma más común de profilaxis es la administración de esteroides e inmunoglobulinas (por ejemplo, anti-D, RhoGAM) antes del parto.¹⁵

Por otro lado, la reacción transfusional febril no hemolítica (RTFnH) es una complicación relacionada con los HPA que se presenta en el receptor con mayor frecuencia cuando existe incompatibilidad del HPA-2 entre el donador y el receptor de plaquetas.¹⁶ Esta reacción se caracteriza por incremento de la temperatura corporal en 1 o más °C, además de que se pueden presentar escalofríos, cefalea o dorsalgia. Por lo general no representa un riesgo y se le suele tratar con paracetamol. Aún no está dilucidada por completo la etiología de este tipo de reacciones febriles, una plausible explicación podría ser que la presencia de anticuerpos anti-HPA-2, originados de previas transfusiones plaquetarias, sean los responsables de la activación



plaquetaria a través del receptor FcγRII (ver más adelante) y de la liberación de prostaglandina E2 (PGE2), un potente pirógeno endógeno.

Tipificación de antígenos plaquetarios

Los HPA se pueden determinar mediante genotipificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), polimorfismo de conformación de cadena individual del ADN (SSCP), hibridación con secuencia específica de oligonucleótidos (SSO) o secuenciación. Sin embargo, aunque también se ha empleado la fenotipificación en el suero de los pacientes, esta metodología es limitada debido a que la cantidad de plaquetas es escasa, sobre todo en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia.¹⁷ Por otro lado, la determinación de anticuerpos plaquetarios es indispensable para diagnosticar e identificar un tratamiento hacia la inmunización con antígeno plaquetario, debido a que estas moléculas pueden restringir la compatibilidad.¹⁸ Por último, la genotipificación de los alelos de HPA en combinación con la detección de anticuerpos antiplaquetas en el suero de los pacientes constituyen estudios de mucha importancia para la detección y diagnóstico de FNAIT, PTP y MPR.

Otras enfermedades asociadas a los HPA

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en el mundo y en México.¹⁹ La ECV tiene como antecedente la activación del endotelio vascular derivado de insultos físicos, químicos o biológicos, como inflamación, hipertensión, hiperglucemia o hiperhomocisteinemia, que ocasionan la exposición de proteínas (por ejemplo, factor von Willebrand) a la luz vascular, donde interactúan con los antígenos plaquetarios en las plaquetas promoviendo la activación de estas, la deposición en el sitio de daño y la secreción de quimiocinas con perfil CXCL (ligandos de receptores con motivo de unión a cisteína-X-cisteína, donde X puede ser cualquier aminoácido) que promueven el reclutamiento, migración y diapédesis de leucocitos polimorfonucleares y monocitos hacia el espacio subendotelial. Además, la secreción de quimiocinas de perfil CXCL que favorecen la migración de más leucocitos al sitio de daño y citocinas del perfil de macrófagos M2 (antiinflamatorios), que inducen la deposición de fibras de colágena y fibrosis.²⁰ Todos estos eventos contribuyen de forma significativa a la formación de la placa aterosclerótica,²¹ proceso que puede tomar años hasta que se presenta el

cuadro clínico de ECV. Por lo tanto, los HPA con alta predisposición a activar a las plaquetas podrían estar asociadas a enfermedades trombóticas o isquémicas. Por ejemplo, en una población iraní de adultos mayores con antecedentes de enfermedad arterial coronaria se observó una correlación importante entre las variantes 1b, 2a y 3b y el desarrollo de la enfermedad.²² Mientras que en personas jóvenes (menores de 45 años), la PGIIIa (HPA-1) se relaciona también con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria.²³

Por otro lado, en enfermedad cerebrovascular isquémica, tanto en adultos como en pacientes pediátricos, la frecuencia de las isoformas HPA-1a, 1b, 5a, 5b, 3 (GPIIb) y 2 (GPIIb) fue significativamente mayor en comparación con la de las personas no afectadas.^{24,25} Además, la deficiencia en la activación de plaquetas podría condicionar al desarrollo de hemorragias leves (petequias), severas (hematomas) o choque hipovolémico, como en el caso de los neonatos donde las variantes HPA-1a y HPA-5b fueron más frecuentes en los casos de hemorragia orgánica e intracraneal, respectivamente.²⁶

Septicemia

La septicemia es una respuesta descontrolada y potencialmente mortal a un proceso infeccioso. Se ha observado que durante la septicemia las plaquetas pueden activarse a través de sus receptores tipo Toll (2 o 4) y secretar quimiocinas (p. ej. CXCL4 y CXCL7) que promueven el reclutamiento de neutrófilos a la zona de infección,²⁷ promoviendo la respuesta innata hacia la infección. Además, el HPA-20b (GPIIb) y el 21b (GPIIIa) podrían estimular la activación de las plaquetas desencadenando la trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada, misma que se observa durante los procesos más graves de la sepsis.²⁸ De forma semejante, los HPA-20b y 21b se han asociado con el desarrollo de trombocitopenia en personas con infección por virus del dengue mediante la activación plaquetaria mediada por la unión del complejo antígeno-anticuerpo al receptor II para la fracción cristalizable de los anticuerpos gamma (FcγRII) en las plaquetas. Aunque aún falta esclarecer cuál es la relación entre los HPA y la activación plaquetaria mediada por el FcγRII.²⁹

Cáncer

El término cáncer comprende más de 100 entidades diferentes y se encuentra dentro de las principales causas de muerte a nivel mundial y en México.³⁰ Aunque existen diferentes mecanismos asociados a los procesos oncogénicos, como virus o mutaciones, se ha observado que, una vez establecido el tumor, las células tumorales pueden promo-

ver su proliferación, metástasis o supervivencia mediante el reclutamiento y activación de las plaquetas.³¹

En el cáncer de colon, por ejemplo, las células tumorales pueden promover su metástasis mediante la activación plaquetaria a través del antígeno GPVI o, por el contrario, algunas variantes del HPA-15, como la GPIIb y la GPIIIa, podrían ser factor de protección en algunos tipos de cáncer al limitar la agregación plaquetaria en el sitio tumoral.³² De forma interesante, la activación plaquetaria en los diferentes tipos de neoplasias también podría estar involucrado el FcγRII.³³ Desafortunadamente, hasta donde saben los autores, existen pocos estudios enfocados en estudiar la relación de los HPA y el desarrollo, progresión y metástasis de cáncer.

Conclusiones

La identificación de anticuerpos plaquetarios es indispensable para diagnosticar la inmunización asociada a antígeno plaquetario humano o antígeno leucocitario humano (HLA). Por su importancia en la compatibilidad y en el éxito de las transfusiones la detección de aloanticuerpos contra

los HPA tiene aplicaciones directas en el diagnóstico, tratamiento y prevención en condiciones como la trombocitopenia aloinmune fetal, neonatal y púrpura transfusional.^{18,34}

Perspectivas

A pesar de la relativa sencillez de la detección de los HPA, hasta la fecha han sido pocos los trabajos enfocados en conocer su frecuencia en la población mexicana, siendo una de las últimas investigaciones la desarrollada por Reynolds Ocampo en el 2012.¹⁷ Por otro lado, sería interesante investigar el proceso de activación plaquetaria mediada por el FcγRII, ya que podría estar implicado directamente en el desarrollo de la trombocitopenia observada en infecciones virales, bacterianas, durante los procesos de metástasis tumoral, o en el desarrollo de aterosclerosis.^{31,34,35}

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

- Zhou S, Liang X, Wang N, et al. Association of human platelet antigen polymorphisms with platelet count and mean platelet volume. *Hematology*. 2018;23(8):517-21. doi: 10.1080/10245332.2018.1445580
- George JN. Platelets. *Lancet*. 2000;355(9214):1531-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02175-9
- Wen YH, Chen DP. Human platelet antigens in disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:87-90. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.009
- Eriksson O, Mohlin C, Nilsson B, et al. The human platelet as an innate immune cell: Interactions between activated platelets and the complement system. *Front Immunol*. 2019;10:1590. doi: 10.3389/fimmu.2019.01590
- Curtis BR, Mcfarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*. 2014;106(2):93-102. doi: 10.1111/vox.12085
- Grover SP, Bergmeier W, Mackman N. Platelet Signaling Pathways and New Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; (4):e28-35. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310224
- Hajar CGN, Zefarina Z, Riffin NSM, et al. Human platelet antigen datasets for malays, Chinese, and indians in peninsular Malaysia. *Ann Lab Med*. 2020;40(6):493-9. doi: 10.3343/alm.2020.40.6.493
- Azizi SG, Samiee S, Shaiegan M, et al. Genotyping of human platelet antigen-1 to -5 and -15 by polymerase chain reaction with sequence-specific primers (PCR-SSP) and real-time PCR in azeri blood donors. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20(3):350-63. doi: 10.18502/ijaa.v20i3.6333
- Versiti. Human Platelet Antigen (HPA) Database [Internet]. Versiti;2023 [citado 2023 Nov 02]. Disponible en: <https://versiti.org/products-services/human-platelet-antigen-hpa-database>
- Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-transfusion purpura: Current perspectives. *J Blood Med*. 2019;10:405-15. doi: 10.2147/JBM.S189176
- Menis M, Forshee RA, Anderson SA, et al. Posttransfusion purpura occurrence and potential risk factors among the inpatient US elderly, as recorded in large Medicare databases during 2011 through 2012. *Transfusion*. 2015;55(2):284-95. doi: 10.1111/trf.12782
- Solar NG, Romero NY, Forrellat BM, et al. Conocimientos actuales sobre la patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y manejo de la trombocitopenia neonatal aloinmune. *Rev Cubana de Pediatr*. 2019;91(3):e513
- Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(2):120-7. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.211
- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*. 2019;185(3):549-62. doi: 10.1111/bjh.15813
- Hayashi T, Hirayama F. Advances in alloimmune thrombocytopenia: Perspectives on current concepts of human platelet antigens, antibody detection strategies, and genotyping. *Blood Transfusion*. 2015 Jul;13(3):380-90. DOI: 10.2450/2015.0275-14
- Tiller H, Ahlen MT, Akkök ÇA, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia – The Norwegian management model. *Transf Apher Sci*. 2020;59(1):102711. doi: 10.1016/j.transci.2019.102711
- Reynolds-Ocampo AL. Detección de los sistemas de antígenos plaquetarios humanos HPA en población mexicana. [Tesis para obtener el título de Especialista en Hematología]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012. 32 p.
- Dutra VF, Costa TH, Santos LD, et al. Platelet antibodies

- identification: comparison between two laboratory tests. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(3):365-8. doi: 10.1016/j.htct.2020.12.008.
19. Mendoza-Herrera K, Pedroza-Tobías A, Hernández-Alcaraz C, et al. Attributable Burden and Expenditure of Cardiovascular Diseases and Associated Risk Factors in Mexico and other Selected Mega-Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):4041. doi: 10.3390/ijerph16204041.
 20. Gui Y, Zheng H, Cao RY. Foam Cells in Atherosclerosis: Novel Insights Into Its Origins, Consequences, and Molecular Mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:845942. doi: 10.3389/fcvm.2022.845942
 21. Lebas H, Yahiaoui K, Martos R, et al. Platelets Are at the Nexus of Vascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:132. doi: 10.3389/fcvm.2019.00132
 22. Malakootikhah F, Naghavi H, Firouzabadi N, et al. Association of human platelet alloantigens encoding gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in Iranian patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):68. doi: 10.1186/s12872-021-01892-z
 23. Saleiro C, Teixeira R, De Campos D, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Intensive Care.* 2020;8(1):85. doi: 10.1186/s40560-020-00502-y
 24. Vasudeva K, Munshi A. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: focus on mean platelet volume and platelet count. *Int J Neurosci.* 2019;129(5):511-22. doi: 10.1080/00207454.2018.1538991
 25. Jiménez-González MC, Santiago-Germán D, Castillo-Henkel EF, et al. Identification of genetic risk factors associated with ischaemic stroke in young Mexican patients. *Neurología (Eng Ed).* 2021;36(5):337-45. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.01.011.
 26. Coen-Herak D, Lenicek-Krleza J, Radic-Antolic M, et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism with Arterial Ischemic Stroke in Children. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):1042-51. doi: 10.1177/1076029616672584
 27. de Vos TW, Porcelijn L, Hofstede-van Egmond S, et al. Clinical characteristics of human platelet antigen (HPA)-1a and HPA-5b alloimmunised pregnancies and the association between platelet HPA-5b antibodies and symptomatic fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2021;195(4):595-603. doi: 10.1111/bjh.17731
 28. Trivigno SMG, Guidetti GF, Barbieri SS, et al. Blood Platelets in Infection: The Multiple Roles of the Platelet Signalling Machinery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7462. doi: 10.3390/ijms24087462
 29. Tomo S, Mohan S, Ramachandrapa VS, et al. Dynamic modulation of DC-SIGN and FcγR2A receptors expression on platelets in dengue. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206346. doi: 10.1371/journal.pone.0206346
 30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
 31. Olsson AK, Cedervall J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer. *Platelets.* 2018;29(6):569-73. doi: 10.1080/09537104.2018.1453059
 32. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):125. doi: 10.1186/s13045-018-0669-2
 33. Li Z, Hu S, Cheng K. Platelets and their biomimetics for regenerative medicine and cancer therapies. *J Mater Chem B.* 2018;6(45):7354-65. doi: 10.1039/c8tb02301h
 34. Kazemi MH, Malakootikhah F, Momeni-Varposhti Z, et al. Human platelet antigen 1-6, 9 and 15 in the Iranian population: An anthropological genetic analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7442. doi: 10.1038/s41598-020-64469-4
 35. Ambulay R, Gallosa M. Trombocitopenia asociada al virus de la Hepatitis A: Reporte de 3 casos. *Rev Ned Hered.* 2018;29(2):102. doi: 10.20453/rmh.v29i2.33

Aplicación de terapia génica en el tratamiento de enfermedades hematológicas: logros, aspectos económicos y éticos del tema

Application of gene therapy in the treatment of hematological diseases: achievements, and economic and ethical aspects of the topic

Hector Diaz-Garcia^{1a}, Mari C. Moran-Espinosa^{2b}, Rocío Sánchez-Urbina^{2c}

Resumen

El descubrimiento de la estructura del ADN y los mecanismos que regulan la expresión de los genes durante la primera mitad del siglo pasado establecieron las bases teóricas y metodológicas para el desarrollo de tecnología que permite modificar un gen o genoma. La aplicación clínica de las técnicas que modifican la expresión de un gen se denomina terapia génica (TG). Estas técnicas incluyen plataformas (virales y no virales) que acarrean sistemas de modificación genética o genes sanos hasta las células blanco. La *ClinicalTrial.gov* es un repositorio sobre ensayos clínicos que incluye protocolos con uso de TG. En este trabajo se realizó una revisión sistemática de los trabajos registrados en *ClinicalTrial.gov* sobre el uso de TG en enfermedades hematológicas. Se encontraron un total de 41 ensayos clínicos relacionados con TG, de los cuales la mayoría estaba registrada en Estados Unidos de América del Norte (56.1%). El 41.46% de los protocolos obtuvieron financiamiento privado. Del 50% de todas las patologías solo las enfermedades de origen hematológico de origen monogénico (hemofilia A, hemofilia B y la anemia de Fanconi) recibieron TG. Por otro lado, el número de protocolos clínicos registrados por país se correlacionó de forma positiva con el desarrollo económico, el desarrollo científico, con la inversión en salud per cápita y con la calidad de vida. Finalmente, aún existen controversias bioéticas, sociales, políticas y económicas, que aún deben resolverse.

Abstract

The discovery of the structure of DNA and the mechanisms that regulate gene expression during the first half of the last century established the theoretical and methodological bases for the development of technology that makes it possible to modify a gene or a genome. The clinical application of techniques that modify the expression of a gene is called gene therapy (GT). These techniques include platforms (viral and non-viral) that bring genetic modification systems or healthy genes to the target cells. ClinicalTrial.gov is a repository of clinical trials that incorporates protocols using TG. In this work, a systematic review of the works registered in ClinicalTrial.gov on the use of TG in hematological diseases was carried out. A total of 41 GT-related clinical trials were found most of which were registered in the United States of America (56.1%). On the other hand, 41.46% of the protocols obtained private funding. Of 50% of all pathologies, only diseases of hematological origin of monogenic origin (hemophilia A, hemophilia B, and Fanconi anemia) received TG. On the other hand, the number of clinical protocols registered by country was positively correlated with economic development, scientific development, investment in health per capita, and quality of life. Finally, there are still many bioethical, social, political, and economic controversies that must be solved.

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Enfermería y Obstetricia. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Centro de Investigación en Malformaciones Congénitas. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2375-4759^a, 0000-0002-1946-0790^b, 0000-0001-8018-7749^c

Palabras clave
 Terapia Génica
 Edición Genómica
 Hemofilia
 Anemia de Fanconi

Keywords
 Genetic Therapy
 Gene Editing
 Hemophilia
 Fanconi Anemia

Fecha de recibido: 11/08/2023

Fecha de aceptado: 17/10/2023

Comunicación con:

Rocío Sánchez Urbina

 roci0404@gmail.com

 55 5228 9917, extensión 3306

Cómo citar este artículo: Diaz-Garcia H, Moran-Espinosa MC, Sánchez-Urbina R. Aplicación de terapia génica en el tratamiento de enfermedades hematológicas: logros, aspectos económicos y éticos del tema. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62 Supl 1:e5591 doi: 10.5281/zenodo.10790539



Introducción

Las enfermedades hematológicas comprenden un amplio y heterogéneo grupo de trastornos, dentro de los que se encuentran las alteraciones como la hemofilia, las hemoglobinopatías, las anemias y el cáncer hematológico, entre otros.^{1,2} Su etiología puede ser de origen monogénico en el caso de la hemofilia (A o B) y en el cáncer hematológico su origen principal es multifactorial.^{3,2} Por lo tanto, el tratamiento de estas enfermedades es múltiple e individual, y abarca la utilización de fármacos, factores de coagulación, quimioterapia, trasplante de células precursoras hematopoyéticas, inmunoterapia, terapias biológicas, etc. No obstante, en los últimos años la terapia génica (TG), es decir, la modificación de la secuencia del ADN de un gen con el fin de transformar el nivel de expresión genético,⁴ se ha planteado como herramienta para el tratamiento de estas patologías.

El desarrollo de la TG inició empleando métodos físicos y químicos, que causaban modificaciones aleatorias dispersas en todo el genoma, por lo que se implementaron métodos más exactos, como la utilización de enzimas de restricción (corte en regiones específicas del ADN), ejemplos de esto son: el sistema CRISPR/Cas9, las nucleasas de dedos zinc (ZFNS, del inglés: *zinc-finger nucleases*) y nucleasas efectoras similares a factores de transcripción (TALENs, del inglés: *transcription activator-like effector nucleases*), que son herramientas con potencial en la aplicación clínica por su especificidad de reconocimiento en el DNA blanco.^{5,6,7,8} A pesar de esto, en la actualidad el método más empleado de TG es el uso de vectores virales que transportan un gen “sano” hasta las células blanco.⁹

Es importante señalar que la utilización de las herramientas para la edición genética en la terapia de las enfermedades requiere de recursos económicos, científicos y humanos especializados, además de prolongados tiempos de desarrollo, lo que eleva su costo y limita su progreso.^{10,11,12} No obstante el desarrollo de estas nuevas tecnologías de TG, conlleva a grandes beneficios para la humanidad, al mismo tiempo conlleva problemas sociales, éticos, legales en su implementación.¹³ Se ha propuesto que pueda convertirse en una herramienta que pudiera ser usada para fines lesivos contra sociedades o grupos de personas.^{14,15}

El objetivo de este trabajo es presentar los avances de la aplicación de la TG en enfermedades hematológicas de acuerdo con la base de datos de reportes clínicos *ClinicalTrials.gov*, y el análisis sobre el desarrollo económico, científico y humano de los países donde se registraron los protocolos de TG, así como la presentación de un caso de controversia bioética mundial de la aplicación de la TG.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de los protocolos registrados en *ClinicalTrials.gov* del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI). Para realizar esta búsqueda se emplearon los términos: *Hematologic Disorders, Blood Disease, Hematological Diseases, Hematologic Disease, Blood Disorders, Hematological Disease, Blood Diseases, Hematological Disorders, Blood Disorder, Hematologic and Lymphocytic Disorder, Hematologic Disorder, Hematological Disorder, Haematologic Disease, Haematological Disorders, Blood Dyscrasias, Blood Dyscrasia y Disease of the Blood*. Además, se obtuvo la información sobre la calidad de vida,¹⁶ producto interno bruto (en miles de millones de dólares),¹⁷ inversión per cápita en salud (dólares por persona)¹⁸ y número de artículos publicados por millón de habitantes,¹⁹ con el objetivo de analizar si estos factores pudieran estar asociados al desarrollo de protocolos de aplicación de terapia génica. Las variables discretas fueron representadas como frecuencias relativas y absolutas. Para el análisis de las variables continuas se realizó una normalización mediante transformación logarítmica y un análisis de correlación de Pearson. El análisis estadístico, procesamiento de datos y las figuras fueron realizados en lenguaje R versión 4.3.0 (GNU project, EUA).

Resultados

Estudios clínicos relacionados con terapia génica

Con respecto a las TG registradas en el repositorio de terapias clínicas *ClinicalTrials.gov* al momento de la consulta (03-07-2023), se observó que se habían registrado 30,410 ensayos clínicos a nivel mundial asociados a patologías de origen hematológico.

Características de los estudios relacionados a terapia génica

Dentro de las bases de datos se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos relacionados con la palabra clave: terapia génica, *Gene Therapy*, la cual arrojó coincidencia dentro de 58 estudios (0.17%). De estos, el 81.69% involucraron la aplicación de TG, el 20.69% fueron sobre seguimiento de personas que recibieron TG, el 3.45% sobre el estudio de la calidad de vida en pacientes con algún tratamiento con TG, otro 3.45% sobre la perspectiva y creencias sobre la TG en candidatos a recibirla, el 1.72% sobre asesoramiento al tratamiento con TG y otro 1.72% al Registro de la Federación Mundial sobre la Terapia Génica en Hemofilia.

Características de los estudios asociados a terapia génica

Los estudios clínicos con aplicación de algún tipo de terapia con relación a enfermedades hematopoyéticas fueron 41. Las características generales de estos se muestran en el cuadro I. La mayoría de los estudios incluyó tanto a mujeres como a hombres, y en su mayoría fueron enfocados en adultos y adultos mayores (cuadro I).

De los estudios analizados un gran número de los ensayos se encontraba en fase 1 o fase 2, y únicamente el 12% reportaron resultados de sus intervenciones. De estos estudios, los ensayos *ex vivo*, con células modificadas genéticamente e implantadas posteriormente en el sujeto de estudio, se llevaron a cabo con mayor frecuencia con linfocitos: T CD4+ ($n = 7$, 17.1%), CD8+ ($n = 3$, 7.3%) y CD34+ ($n = 1$, 2.4%) de origen autólogo. En los ensayos *in vivo* se emplearon principalmente vectores de adenovirus: FLT180a ($n = 3$), Adeno-associated Viral Vector (AAV) ($n = 5$), AAV6 ($n = 1$) o AAV8 ($n = 1$). En 6 estudios los investigadores no reportaron el estado de sus intervenciones.

En estos estudios, el país donde se desarrollaron mayor cantidad de protocolos sobre TG fue Estados Unidos, con un registro de más del 50% de los protocolos, además de haber colaborado en todos los estudios multicéntricos, y en segundo lugar, España e Inglaterra, los cuales registraron cuatro ensayos cada uno. Mientras que Alemania, Australia y Corea del Sur registraron un protocolo. Los estudios multicéntricos ($n = 4$) estuvieron conformados por la participación de 3 o más países (cuadro III).

Cuadro I Características generales de los estudios

Variable	Estudios <i>n</i> (%)
Sexo	
Hombres y mujeres	26 (63.41)
Hombres	15 (36.59)
Grupo etario	
Niños	4 (9.76)
Niños y adultos	6 (14.63)
Niños, adultos y adultos mayores	10 (24.39)
Adultos	2 (4.88)
Adultos y adultos mayores	19 (46.34)

Cuadro II Estado de avance de los estudios

Variable	Estudios <i>n</i> (%)
Estado	
Sin iniciar	6 (14.63)
Fase 1 (temprana)	1 (2.44)
Fase 1	17 (41.46)
Fase 1 y fase 2	11 (26.83)
Fase 2	4 (9.76)
Fase 3	2 (4.88)
Tipo de terapia génica	
No aplica	2 (4.88)
<i>Ex vivo</i> [§]	29 (70.73)
<i>In vivo</i> [§]	10 (24.39)
Resultados (Si, n, %)	5 (12.19)
Estado de estudio	
Desconocido	6 (14.63)
Reclutando	8 (19.51)
Reclutando por invitación	1 (2.44)
Sin reclutar	1 (2.44)
Activo, pero no reclutando	11 (26.83)
Concluido	14 (34.14)

[§]Empleo de células modificadas genéticamente, no incluye a las CAR T Cells (por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptors*)

[§]Empleo directo de vectores virales

Cuadro III Financiamiento de los protocolos y lugar de desarrollo

Variable	Estudios <i>n</i> (%)
Tipo de financiamiento	
Industria	17 (41.46)
NIH	9 (21.95)
Otros	15 (36.59)
Lugar del estudio	
Alemania	1 (2.44)
Australia	1 (2.44)
Corea de Sur	1 (2.44)
Francia	1 (2.44)
Inglaterra	4 (9.76)
España	4 (9.76)
Estados Unidos de Norte América	23 (56.10)
Estudio multicéntrico [§]	4 (9.76)
Sin información	1 (2.44)

[§]Incluye a instituciones en EE. UU., Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Francia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, Japón, Corea del Sur, Arabia Saudita, España, Suiza, Taiwán, India, Sudáfrica, Turquía e Irlanda

NIH: *National Institute of Health*

Principales enfermedades hematológicas tratadas con terapia génica

Dentro de las patologías tratadas con TG, la hemofilia A y B son las que tuvieron mayor frecuencia ($n = 12$, 29.26%). Seguidas de las intervenciones en pacientes con VIH y alguna condición agregada (sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, algún tipo de infección o VIH durante el embarazo), la enfermedad granulomatosa y para el tratamiento de células falciformes (cuadro IV).

Factores económicos, de salud, calidad de vida e investigación y el número de protocolos sobre terapia génica

Además, se investigó la asociación entre la calidad de vida, en artículos publicados por millón de habitantes, inversión en salud y producto interno bruto (PIB), que se correlacionaron de forma positiva con la cantidad de protocolos relacionados con terapia génica. Sin embargo, no se observó correlación significativa con las primeras dos variables, pero sí con la inversión en salud per cápita y con el PIB (figura 1).

Discusión

En las últimas décadas, los avances para determinar el origen genético de las enfermedades hematológicas han propiciado la aplicación de la TG para su control o curación.²⁰ En el presente trabajo se exploró el número de ensayos clínicos reportados sobre la aplicación de algún tipo de TG en padecimientos que afectan el sistema hema-

tológico, y se encontró que la hemofilia A y B, la infección por VIH y la anemia de Fanconi son los más frecuentes.

En nuestro análisis se encontró que los vectores virales basados en adenovirus para su tratamiento habían sido los más empleados.²¹ De estos métodos, la plataforma FLT180a (un adenovirus modificado) que transporta al factor de coagulación IX normal se empleó exitosamente en el tratamiento de pacientes con hemofilia tipo B.²² Ya que este tipo de vectores tiene una elevada afinidad por el hígado, sitio de síntesis de los factores VIII y IX de coagulación.²³ La TG con adenovirus resulta ser un tratamiento prometedor contra la hemofilia si se considera que tan sólo en México en el 2021 se reportaron 5,814 casos de hemofilia.^{24,25}

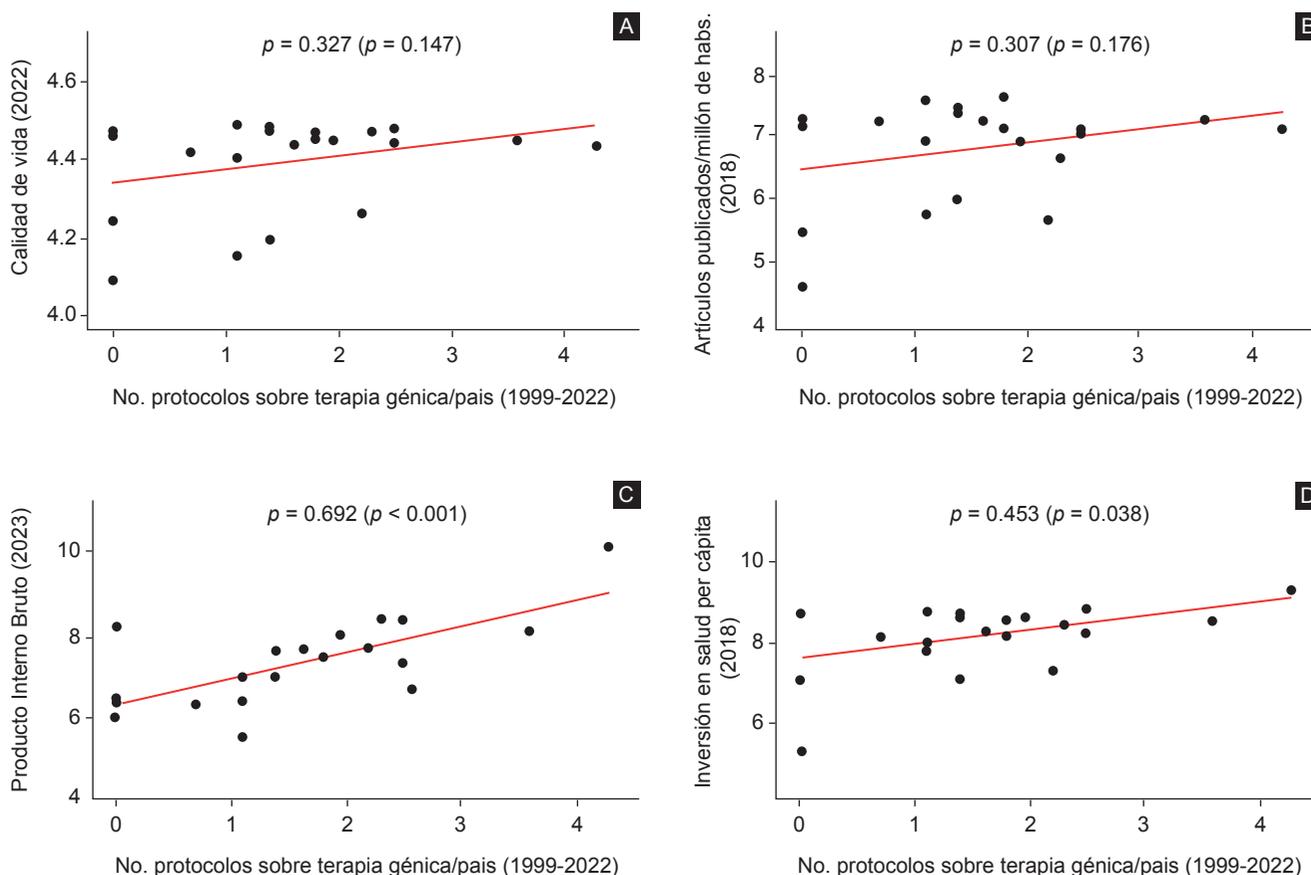
En el caso de la infección por VIH, los ensayos reportados en *ClinicalTrials.gov* se enfocaron en la modificación génica de linfocitos TCD4⁺. El tratamiento más desarrollado consiste en la modificación del gen *CCR5*, blanco del VIH en células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de un donador sano para trasplantarlas en el hospedero.²⁶

Finalmente, el número de protocolos sobre de TG sobre el tratamiento de la anemia de Fanconi fue similar a los de hemofilia y de VIH. La anemia de Fanconi es una condición donde se han reportado hasta 22 genes distintos afectados por la heterogeneidad genética del padecimiento. No obstante, la aplicación de TG para tratar pacientes con alteración en el gen que codifica para la proteína de anemia de Fanconi del grupo F (*FANCF*), recupera la función de la proteína que puede alcanzar hasta el 27%.²⁷ Por lo que el potencial de la TG para restituir la función génica es bastante prometedor.

Cuadro IV Enfermedades consideradas para tratamiento por terapia génica

Patología reportada	Frecuencia absoluta (%)
Anemia de células falciformes	2 (4.76)
Anemia de Fanconi	7 (16.67)
Deficiencia de piruvato quinasa	1 (2.38)
Enfermedad granulomatosa	4 (9.52)
Hemofilia A	6 (14.29)
Hemofilia B	7 (16.67)
Hemoglobinopatías	1 (2.38)
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	7 (16.67)
Inmunodeficiencia combinada severa	1 (2.38)
Leucemia mieloide aguda/cónica	1 (2.38)
Leucemia mieloide crónica	1 (2.38)
Mieloma múltiple	2 (4.76)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1 (2.38)
Supresión de la médula ósea (inmunosupresión terapéutica)	1 (2.38)

Figura 1 Correlación entre el número de protocolos sobre terapia génica por país y la calidad de vida (A), los artículos publicados por millón de habitantes (B), el producto interno bruto (PIB) (C) y la Inversión per cápita en salud (D)



Los datos fueron normalizados mediante transformación logarítmica. Análisis de correlación de Pearson (ρ). Los análisis fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0.05$. La base de datos no incluye a Taiwán

Aspectos científicos y económicos en el desarrollo de TG

Por otro lado, el análisis del número de ensayos reportados en *ClinicalTrials.gov* y el desarrollo económico y científico del país donde se aplica la TG mostró que Estados Unidos de América, la primera economía mundial del 2022, fue el país que en los últimos años ha invertido más en el desarrollo de TG, en contraste con la India, la sexta economía en ese mismo año, que únicamente participó en un estudio multicéntrico. Además, la calidad de vida, la producción científica, la inversión en salud per cápita y el producto interno bruto (PIB), se asoció al desarrollo de protocolos relacionados con TG en países con elevado potencial económico.

Asimismo, la industria privada ha tenido una importante participación en el financiamiento de los proyectos revisados en este estudio (41%). En los Estados Unidos el 25% (6/24) de los ensayos fueron patrocinados por la industria, y

podría considerarse que este porcentaje aumenta hasta el 62.5% si se consideran los proyectos patrocinados por terceros (15/24); mientras que en otros países, como España e Inglaterra, la participación de la industria privada es también considerable (75 y 75.6%, respectivamente). Lo cual indica que los países con mayor grado de desarrollo económico tienen mejores alternativas para el tratamiento de enfermedades empleando la TG. Por ejemplo, el costo en el 2018 el tratamiento de hemofilia A se estimó en 732,375 dólares y para la atrofia muscular espinal en 2,761,998 dólares en Estados Unidos.²⁸ Recientemente se reportó que la Agencia Gubernamental sobre Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) había aprobado el tratamiento más costoso para Hemofilia B, por el laboratorio Hemgenix (CSL Behring, Australia) de 3.5 millones de dólares.²⁹ Es importante mencionar que la *ClinicalTrials.gov* es un registro no obligatorio, por lo que países con elevado potencial económico podrían estar desarrollando protocolos de terapia génica sin que hasta el momento se conozcan los alcances obtenidos.¹¹

Aspectos éticos sobre el uso de terapia génica

A pesar de que la TG representa un importante avance para la medicina moderna, aún existen controversias bioéticas, políticas, sociales, legales y económicas,³⁰ en este trabajo se presenta el caso del uso no restringido de la TG.

En noviembre del 2018 durante la Segunda Cumbre Internacional sobre Edición del Genoma Humano en la Universidad de Hong Kong, un investigador chino, el Dr. He Jiankui, dio a conocer sus resultados obtenidos sobre la edición de embriones humanos con el sistema CRISPR-Cas9.⁷ He Jiankui modificó el gen *CCR5* mediante CRISPR-Cas9 de embriones fertilizados *in vitro* con el objetivo de prevenir la infección por VIH, ya que el progenitor era VIH positivo y el *CCR5* es el blanco del VIH para infectar los linfocitos T CD4⁺. Sin embargo, aunque el procedimiento fue aparentemente exitoso comenzaron a surgir algunas interrogantes, tales como: ¿Las modificaciones habían tenido lugar exclusivamente en los linfocitos T CD4⁺ (blanco principal del VIH)? ¿Los padres conocían con certeza el tipo de tratamiento? ¿No era mejor prevenir el contagio por HIV mediante métodos comprobados?³¹ Desafortunadamente, las investigaciones legales mostraron que el Dr. He Jiankui nunca explicó a los padres en qué consistía el tratamiento, sus alcances y consecuencias. Además, tampoco se les informó a los padres los tratamientos existentes para la prevención del contagio del VIH durante la fecundación *in vitro*. Los resultados dados a conocer mostraron que al menos dos embriones fueron exitosamente implantados, siendo los productos dos mujeres clínicamente sanas;³² sin embargo, se desconocen las repercusiones psicológicas o físicas que el procedimiento pueda tener a largo plazo en

las niñas. Finalmente, este es un ejemplo de la forma en que se puede realizar TG cuando no se tiene un control riguroso de la misma y el investigador principal no sigue lineamientos éticos para su manejo y aplicación en seres humanos.³⁰

La TG es un logro sin precedente en la historia de la medicina, debido a que se cuenta con un tratamiento con potencial curativo. Sin embargo, aún quedan temas técnicos, éticos, sociales y económicos que deben resolverse antes de poder hacer accesible este tipo de tratamiento para diferentes enfermedades de origen o desarrollo genético en la población.

Conclusiones

El desarrollo de protocolos de TG en el tratamiento de enfermedades hematológicas son más frecuentes para la Hemofilia A y B, la infección por VIH y la anemia de Fanconi.

Los países desarrollados tienen un mayor número de proyectos de TG asociado principalmente al desarrollo económico.

El desarrollo y la aplicación de la TG debe tener un control con seguimiento de lineamientos éticos en seres humanos.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Boström EA, Lira-Junior R. Non-Malignant Blood Disorders and Their Impact on Oral Health: an Overview. *Curr Oral Health.* 2019;6(2):161-8. doi: 10.1007/s40496-019-0211-9
- Leukemia & Lymphoma Society. Facts and statistics overview. Estados Unidos: Leukemia & Lymphoma Society; 2023. Disponible en: <https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview>
- Sonati MF, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84 Suppl 4: S40-51. doi: 10.2223/JPED.1802
- Lapteva L, Purohit-Sheth T, Serabian M, et al. Clinical Development of Gene Therapies: The First Three Decades and Counting. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;19:387-97. doi: 10.1016/j.omtm.2020.10.004
- Kilbey BJ. Charlotte Auerbach (1899-1994). *Genetics.* 1995; 141(1):1-5. doi: 10.1093/genetics/141.1.1
- Maguin P, Marraffini LA. From the discovery of DNA to current tools for DNA editing. *J Exp Med.* 2021;218(4). doi: 10.1084/jem.20201791
- Greely HT. CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'. *J Law Biosci.* 2019;6(1):111-83. doi: 10.1093/jlb/lisz010
- Li H, Yang Y, Hong W, et al. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020;5(1):1. doi: 10.1038/s41392-019-0089-y
- Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, et al. Gene Therapy Leaves a Vicious Cycle. *Frontiers in Oncology.* 2019;9:297. doi: 10.3389/fonc.2019.00297
- Wong CH, Li D, Wang N, et al. Estimating the Financial Impact of Gene Therapy. *medRxiv.* 2020:2020. doi: 10.1101/2020.10.27.20220871
- Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med.* 2018;20(5):e3015. doi: 10.1002/jgm.3015
- Zhou W, Wang X. Human gene therapy: A scientometric analysis. *Biomed & Pharmacother.* 2021;138:111510. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111510

13. Hersh MA. Science, Technology and Values: Promoting Ethics and Social Responsibility. *AI* . 2014;29. doi: 10.1007/s00146-013-0473-z
14. Walsh JP. Social media and moral panics: Assessing the effects of technological change on societal reaction. *Int J Cult Stud*. 2020;23(6):840-59. doi: 10.1177/1367877920912257
15. Rothschild J. Ethical considerations of gene editing and genetic selection. *J Gen Fam Med*. 2020;21(3):37-47. doi: 10.1002/jgf2.321
16. Social Progress Index. Global Index 2022: Results [Internet]. Social Progress Index; 2022 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://www.socialprogress.org/global-index-2022-results/>
17. International Monetary Fund. GDP, current prices. List 2023 [Internet]. IMF DataMapper; 2021 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://www.imf.org/external/datamapper/NGDPD@WEO/OEMDC/ADVEC/WEOWORLD/USA/GBR/AUS/BEL/BRA/CAN/FRA/DEU/NLD/GRC/ISR/ITA/JPN/KOR/SAU/ESP/CHE/SWE/TWN/TUR/IND/ZAF/IRL>.
18. Ortiz-Ospina E, Roser M. Global Health [Internet]. Our World in Data; 2023 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/health-meta>
19. Ritchie H, Mathieu E, Roser M. Research and Development. Our World in Data; 2023 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/research-and-development>
20. Al-Saif AM. Gene therapy of hematological disorders: current challenges. *Gene Ther*. 2019;26(7-8):296-307. doi: 10.1038/s41434-019-0093-4
21. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, et al. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transd and Target Ther*. 2021;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6
22. Chowdary P, Shapiro S, Makris M, et al. A Novel Adeno Associated Virus (AAV) Gene Therapy (FLT180a) Achieves Normal FIX Activity Levels in Severe Hemophilia B (HB) Patients (B-AMAZE Study). *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4 Suppl 1. Disponible en: <https://abstracts.isth.org/abstract/a-novel-adeno-associated-virus-aav-gene-therapy-flt180a-achieves-normal-fix-activity-levels-in-severe-hemophilia-b-hb-patients-b-amaze-study/>.
23. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology*. 2022; 2022(1):569-78. doi: 10.1182/hematology.2022000388
24. Mehta P, Reddy-Reddivari AK. Hemophilia. En: *Statpearls Publishing*;2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>.
25. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, et al. Consenso de Hemofilia en México. *Gac Med Méx*. 2021;157 Suppl 1. doi: 10.24875/gmm.m20000451
26. Cornu TI, Mussolino C, Müller MC, et al. HIV Gene Therapy: An Update. *Hum Gene Ther*. 2021;32(1-2):52-65. doi: 10.1089/hum.2020.159
27. Anurogo D, Yuli Prasetyo Budi N, et al. Cell and Gene Therapy for Anemia: Hematopoietic Stem Cells and Gene Editing. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6275. doi: 10.3390/ijms22126275
28. Cohen JT, Chambers JD, Silver MC, et al. Health Affairs Blog [Internet]. Washington, DC: National Pharmaceutical Council. 2019 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://www.healthaffairs.org/content/forefront/putting-costs-and-benefits-new-gene-therapies-into-perspective>. DOI: 10.1377/forefront.20190827.553404
29. Perrone M. \$3.5M gene therapy for hemophilia gets FDA approval [Internet]. Estados Unidos: Associated Press; 2022 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://apnews.com/article/science-technology-health-business-gene-therapy-57070989d02f8f6459b106ba0e36764a>
30. World Health Organization. Human genome editing: a framework for governance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030060>
31. Raposo VL. The First Chinese Edited Babies: A Leap of Faith in Science. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):197-9. doi: 10.5935/1518-0557.20190042
32. Cyranoski D. What CRISPR-baby prison sentences mean for research. *Nature*. 2020;577(7789):154-5. doi: 10.1038/d41586-020-00001-y

Donador con infección del VHB detectado por NAT en probable resolución clínica

Blood donor infected VHB detected by NAT probable phase in clinical resolution

Patricia Calderón-Carmona^{1a}, Gamaliel Benitez-Arvizu^{1b}, Alexis Galván-Bobadilla^{1c}

Resumen

Introducción: en México es de carácter obligatorio el tamizaje de las unidades de sangre para la detección del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). Existen dos situaciones donde el HBsAg puede ser indetectable. Una de ellas ocurre en la fase aguda de la infección denominada período de ventana y la segunda se denomina infección por "virus oculto", la cual se presenta durante las fases crónicas.

Caso clínico: mujer de 55 años de edad acudió para donación de sangre, no se detectaron factores de riesgo sanitario. La unidad obtenida se procesa como cualquier otra, el resultado para el ensayo VHB NAT (*nucleic acid testing*) discriminatorio es reactivo. Se realiza una segunda toma y se estudia la muestra para marcadores serológicos de infección de hepatitis B, perfil hepático y carga viral, los resultados para NAT VHB nuevamente reactivo así como el anti-HB core IgG, HBsAg no reactivo; dichos resultados descartaron que se tratara de un caso en período de ventana. Cinco meses después los resultados tanto para NAT VHB y HBsAg son no reactivos por lo tanto concluimos que nos encontramos frente a un probable caso de OBI (*occult HBV infection*) o una probable resolución clínica de acuerdo con la historia natural de la enfermedad.

Conclusión: la detección de este tipo de casos evidencia la necesidad y la ventaja de contar con tecnologías complementarias que aumenten la seguridad sanguínea para los receptores de hemocomponentes así como receptores de células troncales hematopoyéticas y tejidos.

Abstract

Background: In Mexico, the detection of hepatitis B virus (HBV) in blood donors is achieved by screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg). However there is still a residual risk of HBV transmission by blood components of donor suffering from occult HBV infection (OBI) or during the window period before seroconversion; in both the antigen expression can be undetectable.

Clinical case: A 55 year old female donated whole blood in our blood bank, at health history and physical examination no health risk factors were detected. The whole blood was screened, the NAT assay was reactive therefore is screened by discriminatory assay for specific probes, resulting reactive for HBV. A second sample is tested for Hepatitis B serological markers, the sample was reactive for NAT HBV assay, anti-HB core IgG positive, non reactive HBsAg; these results reject a window period.

Five months later a third sample was taken, NAT HBV and HBsAg test results were not reactive. We conclude this was a probable OBI infection or probable phase in clinical resolution for Hepatitis B case.

Conclusion: This type of cases demonstrates the need and advantage the availability of sensitive and specific methods for the detection of viral genome or serological markers that increase blood safety for the recipients of whole blood, hematopoietic stem cells and tissues.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre CMN SXXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0007-5049-1847^a, 0000-0001-6065-7176^b, 0000-0002-9972-9787^c

Palabras clave

Donantes de Sangre
 Virus de la Hepatitis B
 Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico
 Antígenos de Superficie de la Hepatitis B

Keywords

Blood Donors
 Hepatitis B Virus
 Nucleic Acid Amplification Techniques
 Hepatitis B Surface Antigens

Fecha de recibido: 05/09/2023

Fecha de aceptado: 11/10/2023

Comunicación con:

Patricia Calderon Carmona
 calderoncarmonap@gmail.com
 55 5627 6900, extensión 21828

Cómo citar este artículo: Calderón-Carmona P, Benítez-Arvizu G, Galván-Bobadilla A. Donador con infección del VHB detectado por NAT en probable resolución clínica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5640 doi: 10.5281/zenodo.10790554

Introducción

En nuestro país, la NOM-253-SSA-2002 establece como carácter obligatorio que todas las unidades obtenidas por donación de sangre y/o aféresis sean estudiadas para la prevención de transmisión de agentes infecciosos (HIV-1 y -2, virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC], *Trypanosoma cruzi* y *Treponema pallidum*). Para las enfermedades de tipo viral establece que se estudien con las siguientes técnicas: 1) ensayo inmunoenzimático, 2) inmunoensayo por quimioluminiscencia y 3) otras con sensibilidad y especificidad igual o mayor.¹

La infección causada por el VHB es diagnosticada por la detección en sangre del antígeno de superficie del VHB (HBsAg, siglas del inglés *hepatitis B antigen*). Sin embargo, existen dos situaciones en el transcurso de la enfermedad en las que el HBsAg puede ser indetectable, una de ellas ocurre en la fase aguda de la infección conocida como período ventana y durante las fases crónicas se denomina infección por “*virus oculto*”.²

Durante la infección crónica podrían identificarse dos fases: I) activa o actividad inmune y II) inactiva o fase de portador inactivo (figura 1). La fase de actividad inmune se asocia con detección del HBsAg, HBeAg, niveles altos de alanina transaminasa (ALT), carga viral variable e inflamación del hígado con o sin fibrosis. La fase de portador inactivo se caracteriza por un perfil serológico HBeAg negativo y anti-HBe positivo, niveles bajos de ADN viral y mínima fibrosis hepática. Los síntomas durante la infección crónica pueden ser desde fatiga, dolor abdominal y ascitis hasta encefalopatía y pacientes con enfermedad hepática avanzada, como cirrosis.³

Desde finales de los años 70 se describió un tipo de infección adicional correspondiente a individuos negativos para el marcador serológico HBsAg y presencia del genoma viral;⁴ esta particular forma de infección se conoce como

infección oculta por VHB (OBI siglas del inglés: *occult VHB infection*) (figura 1).

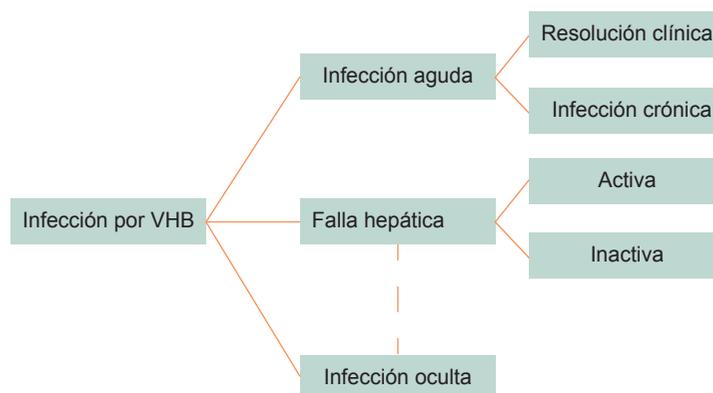
Los marcadores serológicos de VHB se utilizan para clasificar los tipos de OBI, que pueden ser seropositivo o seronegativo. El 80% de los casos son seropositivos, es decir, que el anti-HBc y/o el anti-HBs son detectables en suero. La ausencia de ambos anticuerpos son los que se clasifican como seronegativos y el único marcador detectable en suero es el DNA viral. El primer caso de OBI seronegativo se describió en el modelo de hepatitis de Woodchuk.⁵ Los casos de OBI se originan de un pequeño grupo de pacientes: a) pacientes que han estado infectados por hepatitis B crónica durante décadas antes de detectar HBsAg; b) pacientes inmunocompetentes que se recuperan de manera espontánea de una infección aguda, y c) pacientes que presentan una variante pre-S/S en el VHB o mutaciones en el HBsAg.⁶

Las mutaciones del antígeno plantean un problema potencial para los servicios de donaciones y transfusiones, ya que constituyen el riesgo residual de contraer hepatitis B. Este riesgo residual de infecciones virales transmitidas mediante donaciones oscila entre 1:63.000 y 1:205.000.⁷ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha priorizado la infección por hepatitis B como un problema mayor de salud pública, ya que solo el 9% de las personas infectadas han sido diagnosticadas y apenas el 8% están bajo tratamiento.^{8,9}

La infección por VHB es responsable de más del 50% de los casos de carcinoma hepatocelular y en algunas áreas donde la infección es endémica es responsable de más del 85% de los casos, incluso en pacientes que han recibido tratamiento antiviral existe el riesgo de desarrollar HCC.¹⁰

El principal factor de riesgo para desarrollar un carcinoma hepatocelular es la infección por el VHB, ya que este pequeño virus se puede integrar en el DNA humano y promover la transformación celular, ya sea por mutagénesis o

Figura 1 Historia natural de infección por VHB



a través de la expresión de oncoproteínas, como la HBx.¹⁰ Los genes *TERT*, *CCNE1* y *KMT2B* se han identificado recurrentemente en el carcinoma hepático por inserción del VHB.^{11,12,13,14}

El uso de técnicas adicionales y complementarias como NAT (*nucleic acid testing*) puede proporcionar seguridad adicional con respecto a la transmisión de infecciones por los virus de la Hepatitis B, C y HIV-1. Países como Pakistán han reportado, a partir de la implementación del ensayo NAT, un decremento en su riesgo residual para VHB del 48.9% y para VHC del 94.5%¹⁵.

Presentación del caso

Mujer de 55 años que acudió al banco de sangre y fue apta para donación de sangre total, por medio del interrogatorio y exploración física no se detectaron factores de riesgo sanitario. La unidad obtenida se procesó como cualquier otra, se realizaron pruebas de tamizaje para agentes infecciosos con estudios serológicos para antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), *Trypanosoma cruzi* y *Treponema pallidum*, todos los resultados fueron no reactivos. Se realizó detección de ácidos nucleicos individuales en ensayo Ultrio para los virus de hepatitis B, C y HIV. El resultado para el ensayo Ultrio NAT fue reactivo, por lo que se dio destino final a la unidad y se realizó el ensayo discriminatorio de sondas específicas para los virus de VHB, VIH y VHC, resultando reactiva para el ensayo de VHB (cuadro I).

Se citó a la donadora por segunda vez a las tres semanas para realizar una entrevista intencionada y dirigida con consentimiento informado en la cual no se encontraron factores de riesgo para infección de Hepatitis B, por procedimiento del banco de sangre se envió a la donadora a su unidad médica para complementación diagnóstica y tratamiento. En esta cita se realizó una segunda toma de muestra para: a)

estudio de sondas discriminatorias NAT (cuadro I), b) estudios de tamizaje de agentes infecciosos con estudios serológicos para antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana VIH 1 y 2, utilizando dos metodologías diferentes: quimioluminiscencia y ELISA (cuadro I), c) estudios serológicos para marcadores de infección de hepatitis B (cuadro II), d) perfil hepático (cuadro II) y e) carga viral (cuadro I).

Se decide realizar una tercera toma cinco meses después de la donación, y se obtuvieron resultados no reactivos tanto la prueba serológica como el ensayo NAT (cuadro III).

Resultados

En el cuadro I se presentan los resultados de las pruebas de tamizaje iniciales y de la segunda muestra, la cual se tomó 21 días después de la donación; en ambos casos solo se detectó el DNA del VHB con técnica NAT, la carga viral fue indetectable.

En el cuadro II se describen los resultados del panel viral extendido para VHB, con estos ensayos se detectaron anticuerpos anti-core clase IgG mientras todas las pruebas de función hepática resultaron normales.

Cinco meses después, en una tercera toma de muestra, los resultados serológicos y de ácidos nucleicos fueron no reactivos (cuadro III).

Discusión

Con los primeros resultados de tamizaje obtenidos sospechamos de un quinto caso de período de ventana detectado en el banco de sangre, ya que entre los años 2017-2020 se reportaron cuatro casos de donadores en período de ventana para el VHB detectados por NAT.^{16,17}

Cuadro I Resultados de las pruebas de tamizaje

Ensayo	VIH	VHB	VHC	Chagas	Sífilis
Serología*	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No reactivo
Ácidos nucleicos***	No reactivo	Reactiva	No reactivo	No aplica	No aplica
Segunda toma de muestra					
Serología*	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No aplica	No aplica
Serología**	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No aplica	No aplica
Ácidos nucleicos***	No reactivo	Reactivo	No reactivo	No aplica	No aplica
Carga viral****	No aplica	Indetectable	No aplica	No aplica	No aplica

*Método: Quimioluminiscencia

**Método: ELISA

***Ácidos nucleicos por amplificación mediada por transcripción

Cuadro II Resultados segunda toma de muestra

Marcador	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Hepatitis B Ac (HBsAc)*	4.82	mUI/mL	No reactivo: < 10.0 Reactivo: > 10.0
Hepatitis B Core (HBc Ac IgG)*	6.53	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Hepatitis B Core (HBc Ac IgM)*	0.08	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Hepatitis B (HBe Ac)*	0.57	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Hepatitis B (HBe Ag)*	0.5	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Resultados del perfil hepático			
Bilirrubina total*	0.32	mg/dL	0.20-1.00 mg/dL
Bilirrubina directa*	0.10	mg/dL	0.00-.30 mg/dL
Bilirrubina indirecta*	0.22	mg/dL	
AST*	21	UI	12-50 UI
ALT*	18	UI	10-40 UI

*Método: Quimioluminiscencia

Cuadro III Resultados de la muestra tomada cinco meses después de la primer detección

Estudio	VHB
Serología*	No reactivo
Ácidos nucleicos**	No reactivo

*Método Serología: Quimioluminiscencia

**Ácidos nucleicos: por amplificación mediada por transcripción

Al repetir los estudios de tamizaje 21 días después de la primera toma esperábamos observar la expresión del HBsAg, lo cual no sucedió. Dicho resultado fue no reactivo por lo que se descartó que se tratara de un caso en período de ventana. De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, la hipótesis se inclinó a que nos encontramos ante un probable caso de hepatitis B oculta. Por definición, la hepatitis B oculta es la “condición donde la replicación del DNA del VHB está presente en el hígado con o sin presencia de DNA VHB en la sangre, en individuos con ausencia de HBsAg en suero”.⁶ Algunos autores han propuesto como alternativa la detección del DNA VHB (+) más anti-HBc (+), ambos en sangre para el diagnóstico de OBI.^{18,19,20,21}

Transcurridos cinco meses a partir de la detección de VHB en suero se realizó una tercera toma de muestra y se analizó el suero de la donadora; los resultados fueron no reactivos para presencia de DNA en suero, así como para HBsAg, por lo que es muy probable que nos encontráramos en la etapa de resolución clínica, o se tratara de un probable caso de infección oculta por VHB, en el cual el número de copias es tan bajo que resulta indetectable para la metodología utilizada de detección de carga viral. Es de suma

importancia recordar que en caso de haber resuelto la enfermedad aguda de manera natural no implica que ya no haya probabilidad de presencia de DNA viral en los hepatocitos y que en un futuro se pueda convertir en un caso OBI.

Si bien, en estricto sentido uno de los objetivos de los bancos de sangre es detectar riesgos sanitarios para evitar la transmisión de enfermedades por medio de la transfusión sanguínea, es necesario disponer de protocolos que permitan una calificación biológica eficaz.²² En dicha calificación la sensibilidad y especificidad del ensayo son fundamentales, pero también es de suma importancia que estos ensayos cuenten con el menor límite de detección presentes en el mercado ya que sus resultados pueden impactar de manera crítica en el diagnóstico de la enfermedad y esto ayudaría a evitar procedimientos innecesarios y dolorosos para el paciente.

Es importante mencionar que la valoración de los resultados analíticos debe hacerse de manera global. Es obvio, por ejemplo, que el significado de un anti-HBc IgG será diferente según se acompañe de un HBsAg positivo o negativo.²²

En el periodo de 2018-2019 se publicó un estudio²³ que mostraba la prevalencia de donadores reactivos para HBV en el oeste de México. El número de donadores seropositivos HBsAg (+) NAT reactivo fue 24.9 por cada 100,000 donadores y los donadores seronegativos NAT reactivo fueron 2.5 por cada 100,000 donadores.

Estos resultados revelan que sin el ensayo NAT el 9% de los donadores no habría sido detectado, incrementando

el riesgo de transmisión de HVB a pacientes transfundidos. Se han reportado diferentes casos en todo el mundo en los que si los pacientes o donadores únicamente se hubieran estudiado por los ensayos serológicos comunes no se habría detectado la infección por VHB. Por ejemplo, en el año 2018 un estudio mexicano¹⁷ reportó dos casos de donadores VHB DNA (+) / HbsAg (-) / anti-S VHB (+), mientras que en el 2010 Turquía¹⁹ detectó 0.091% casos de OBI gracias al resultado positivo anti-HBc en una población de 2748 individuos. China,²⁰ en el 2022, estudió 2013 casos de los cuales el 5.4% arrojó resultados VHB DNA (+) / HBsAg (-) / anti-HBc (+). La detección de este tipo de casos pone en evidencia la necesidad y ventaja de contar con diferentes ensayos para realizar un estudio más amplio en los pacientes y/o donadores que permitan detectar la infección en cualquiera de las etapas de la historia natural de la enfermedad. Estas tecnologías complementarias aumentan la seguridad sanguínea no solo para el o los receptores de hemocomponentes, se ha documentado la transmisión del virus de la hepatitis B oculta (OBI) en trasplante de órganos sólidos, como riñón y corazón, en casos de donantes con marcador anti-HBc positivo,^{24,25} a pesar de que la FDA recomienda analizar con ensayo NAT para VHB a los donadores de células progenitoras hematopoyéticas y tejidos.²⁶

Gracias a las técnicas de biología molecular se han detectado las mutaciones que afectan la antigenicidad de la proteína S, la mutación en la región pre-S/promotor S, así como las mutaciones en el gen S que inihiben el *splicing* del mRNA pre-s2/S; también provoca efectos en la expresión del HBsAg, ya sea modificándolo para ser reconocido por los ensayos actuales o reduciendo su síntesis y secreción, y no solo se presentan efectos en el HBsAg, incluso los niveles en suero o plasma del DNA se ven reducidos o indetectables, esto incrementa el riesgo residual de un posible contagio por VHB. En el periodo 2006-2008 el riesgo residual fue de 1:355,000 donaciones a partir de la implementación del ensayo NAT en el periodo de 2015-2016 este riesgo se redujo a 1:1,529,014 donaciones.^{27,28}

Conclusiones

Para definir el caso como OBI, el estándar de oro es realizar una biopsia en búsqueda de la presencia de DNA o del cccDNA en los hepatocitos de la donadora. Claramente, realizar este procedimiento está fuera de la competencia del banco de sangre y con los resultados negativos cinco meses después nos inclinamos a estar frente a un caso de infección por VHB en resolución clínica, sin descartar que se pueda convertir en un futuro en OBI.

Contar con técnicas de biología molecular como NAT en banco de sangre nos permite tanto reducir los periodos de ventana y en consecuencia aumentar la seguridad sanguínea del receptor como detectar donadores aparentemente sanos que se puedan convertir en futuros pacientes por infecciones de tipo viral.

Esta información nos orienta a la actualización de la normatividad vigente que se fortalecería al considerar como obligatorios ensayos que detecten marcadores que se expresan durante las diferentes etapas de la historia natural de las infecciones virales.

Agradecimientos

A los laboratorios de los hospitales de Pediatría y Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y al Hospital General de México por su colaboración en el procesamiento de diferentes ensayos.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Norma oficial mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos [Internet]. Diario Oficial de la Federación: México. 2012 [actualización 2012 10 26]. Disponible en: <http://www.cnts.salud.gob.mx/descargas/NOM-253-SSA1-2012.pdf>
2. Datta S, Banerjee A, Chandra PK, et al. Detection of premature stop codon in the surface gene of hepatitis B virus from an HBsAg and antiHBc negative blood donor. *J Clin Virol.* 2007; 40(3):255-8. doi: 10.1016/j.jcv.2007.08.003.
3. Knipe DM, Howley P, Giffin D, et al. *Fields Virology.* 5a ed. Estados Unidos: Wolters Kluwer; 2007. 3091 p.
4. Tabor E, Gerety RJ. Transmission of hepatitis B by immune serum globulin. *Lancet.* 1979;2(8155):1293. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92296-7.
5. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS, et al. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology.* 1999;29(3):928-38. doi: 10.1002/hep.510290329.
6. Mak LY, Wong DK, Pollicino T, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: Epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance. *J Hepatol.* 2020;73(4):952-64. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.042.
7. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus,

- and hepatitis B virus. *Transfusion*. 2008;48(8):1558-66. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01718.x.
8. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 2023 10 24]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
 9. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2041-50. doi: 10.1056/NEJMra1810477.
 10. Péneau C, Imbeaud S, La Bella T, et al. Hepatitis B virus integrations promote local and distant oncogenic driver alterations in hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2022;71(3):616-26. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323153.
 11. Li CL, Li CY, Lin YY, et al. Androgen Receptor Enhances Hepatic Telomerase Reverse Transcriptase Gene Transcription After Hepatitis B Virus Integration or Point Mutation in Promoter Region. *Hepatology*. 2019;69(2):498-512. doi: 10.1002/hep.30201.
 12. Bayard Q, Meunier L, Peneau C, et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. *Nat Commun*. 2018; 9(1):5235. doi: 10.1038/s41467-018-07552-9.
 13. Dong H, Zhang L, Qian Z, et al. Identification of HBV-MLL4 Integration and Its Molecular Basis in Chinese Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123175. doi: 10.1371/journal.pone.0123175.
 14. Furuta M, Tanaka H, Shiraishi Y, et al. Characterization of HBV integration patterns and timing in liver cancer and HBV-infected livers. *Oncotarget*. 2018;9(38):25075-88. doi: 10.18632/oncotarget.25308.
 15. Ali SM, Raza N, Irfan M, et al. Effectiveness of Using Nucleic Acid Amplification Test to Screen Blood Donors for Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV: A Tertiary Care Hospital Experience From Pakistan. *Cureus*. 2023;15(1):e34216. doi: 10.7759/cureus.34216
 16. Benitez-Arvizu, Franco-Gómez NE, Flores-Sanchez I, et al. Estudio de un período de ventana documentado por técnica de ácidos nucleicos. *Rev Mex Med Tran*. 2017; 10(1):18-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2017/mt171c.pdf>
 17. Cortés AA, Sanchez DG, Rivera LMR, et al. Período de ventana de virus de hepatitis B, detección por biología molecular (NAT). *Rev Mex Med Tran*. 2020;13(1): 15-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95495>
 18. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2019;71(2):397-408. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.
 19. Altunay H, Kosan E, Birinci I, et al. Are isolated anti-HBc blood donors in high risk group? The detection of HBV DNA in isolated anti-HBc cases with nucleic acid amplification test (NAT) based on transcription-mediated amplification (TMA) and HBV discrimination. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(3):265-8. doi: 10.1016/j.transci.2010.09.012.
 20. Cai J, Wu W, Wu J, et al. Prevalence and clinical characteristics of hepatitis B surface antigen-negative/hepatitis B core antibody-positive patients with detectable serum hepatitis B virus DNA. *Ann Transl Med*. 2022;10(1):25. doi: 10.21037/atm-21-6272
 21. Wang C, Xue R, Wang X, et al. High-sensitivity HBV DNA test for the diagnosis of occult HBV infection: commonly used but not reliable. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1186877. doi: 10.3389/fcimb.2023.1186877.
 22. Aguilera-Guirao A, Fernandez RA, Cordoba-Cortijo J, et al. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2014. 48 p. Disponible en: <https://seimc.org/documentos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia50.pdf>
 23. Guerrero-García JJ, Zúñiga-Magaña AG, Barrera-De León JC, et al. Retrospective Study of the Seroprevalence of HIV, HCV, and HBV in Blood Donors at a Blood Bank of Western Mexico. *Pathogens*. 2021;10(7):878. doi: 10.3390/pathogens10070878.
 24. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation*. 1995 Jan 27;59(2):230-4
 25. Satterthwaite R, Ozgu I, Shidban H, et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997;64 (3):432-5. doi: 10.1097/00007890-199708150-00011.
 26. Department of Health and Human Services. Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of Hepatitis B Virus from Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products. Guidance for Industry [Internet]. Estados Unidos: Center for Biologics Evaluation and Research; 2016 [citado 2023 10 24]. 8p. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/99642/download>
 27. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion*. 2009;49(8):1609-20. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02195.x.
 28. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, et al. Screening blood donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-year trends in prevalence, incidence, and residual risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev*. 2020;34(2):81–93. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.001.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Seguridad y Solidaridad Social

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación en Salud
Coordinación de Investigación en Salud