



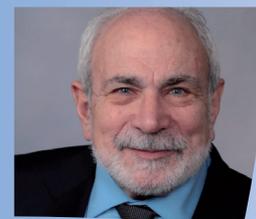
# DIAGNÓSTICO IN VITRO

No. 15 - junio 2020

ria@ifcc.org

rinconiberoamericanoifcc@gmail.com

Communications and Publications Division (CPD) of the IFCC  
Ibero-American Nomenclature and Translations (WG-IANT)



## EDITOR

Dr. Raúl Girardi.  
Chair del Grupo de Trabajo de  
Iberoamérica de Nomenclatura y  
traducciones. (WG-IANT).  
Director General Revista  
*Diagnostico In Vitro*.  
Rincón Ibero-Americano.  
La Plata, Buenos Aires. Argentina

 rincon iberoamericano ifcc

 @RIA\_IFCC

**GRUPO DE TRABAJO DE IBEROAMÉRICA  
DE NOMENCLATURA Y TRADUCCIONES**

03

**EDITORIAL**

**NOVEDADES Y NOTICIAS**

05

NUEVO MANUAL DE CITOLOGÍA DE SANGRE PERIFÉRICA Y LÍQUIDOS BIOLÓGICOS.

07

CURSO DE UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES TUMORALES.

09

FALLECE EL DR. JOSEP MARÍA QUERALTÓ, DESTACADO MIEMBRO DE LA SEQC<sup>ML</sup> DESDE HACE 35 AÑOS.

10

DR. JOSEP MARIA QUERALTÓ COMPAÑO 1952 – 2020.

12

ÉXITO DEL CURSO TEÓRICO PRÁCTICO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR CELEBRADO EN BOLIVIA.

**ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**

16

INTERVALOS DE REFERENCIA DE PROMOTORES E INHIBIDORES DE UROLITIASIS EN ORINA DE 24 HORAS EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS.

31

CONCORDANCIA ENTRE TIRA REACTIVA, ASPECTO FÍSICO Y MICROSCOPIA DEL SEDIMENTO EN ORINAS DE ESTUDIANTES: IMPLICANCIAS PARA LA SALUD.

38

CONTRIBUCIONES ANALÍTICAS PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES CON INFECCIÓN COVID-19.

**CARTAS AL DIRECTOR**

58

LA CAPACIDAD DE RESILENCIA DE LA MEDICINA DE LABORATORIO DURANTE LA PANDEMIA DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19) INICIADA EN 2019.

60

EL PROFESIONAL DE LA MEDICINA DE LABORATORIO ANTE LA PANDEMIA POR COVID-19 CORONAVIRUS (COVID-19).

**ENTREVISTA. EL MICROSCOPIO**

62

RUMBO A LA ELIMINACIÓN DE LA CK-MB EN LA SOSPECHA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO.



Director  
Dr. Raúl Girardi  
Argentina



Dra. María del  
Carmen Pasquel  
Carrera  
Ecuador



Dra. Patrocinio  
Chueca  
España



Dra. Alba  
Cecilia Garzón  
Colombia



Dra. Beatriz  
Mina Guerrero  
Bolivia

# Editorial

Por:

Dr. Raúl Girardi

Chair del  
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC  
Director General Revista  
Electrónica DIV



Estimados colegas.

Doy la bienvenida a esta nueva edición de la revista Diagnóstico in Vitro (DIV). Lo hago en mi carácter de su nuevo Director General, por ser Chair del Grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y Traducción (WG-IANT por sus siglas en inglés), posición que me honro en ocupar a partir del pasado 1 de febrero del 2020.

Quiero agradecer la oportunidad que se me ha dado y espero estar a la altura de las circunstancias tratando de superar la muy alta vara que han dejado mis predecesores. No tengo duda que con el muy interesante grupo de profesionales que cuento esa tarea me será facilitada. Quiero agradecer al Dr. Tahir Pillay en su posición de Chair y en su nombre a toda la División de Comunicaciones y Publicaciones (*Communications and Publications Division* -CPD - IFCC) que apoyaron mi postulación.

Quiero mencionar y felicitar a las nuevas autoridades de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), al Prof. Khosrow Adeli (Canadá) como nuevo presidente y a los Dres. David Kinniburgh (Canadá) y Alexander Haliassos (Grecia) como secretario y tesorero respectivamente.

No puedo dejar de felicitar a los nuevos representantes de las Federaciones Regionales electos: Prof. Adekunle Bashiru Okesina (Nigeria) por la *African Federation of Clinical Chemistry* (AFCC), Prof. Abderrazek Hedhili (Tunes) por la *Arab Federation of Clinical Biology* (AFCB). Dr. Stephen Hill (Canadá) por *North*

*American Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (NAFCC) y al Dr. Sunil Sethi (Singapur) por *Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine* (APFCB).

Un apartado especial y un fuerte deseo de éxito en su trabajo a las Dras. Ana María Simundic (Croacia) y Ana María Lena (Uruguay) representantes de la *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFML) y de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI) respectivamente, quienes serán las encargadas de representar a los colegas europeos e iberoamericanos en el próximo periodo.

Difícil situación se me ha planteado en poder dirigir unas palabras por primera vez desde este prestigioso medio a no menos prestigiosos colegas.

Distinta y angustiante es la situación mundial que se ha presentado desde fines del año pasado. La humanidad una vez más está siendo desafiada a enfrentarse a una nueva "peste" de la que conocemos poco y debemos aprender sobre la marcha.

Dejo a los expertos hacer un *racconto* de los crudos números de la pandemia, en términos de cantidad de contagio o más terriblemente aún de fallecidos o de camas de terapia intensiva ocupada o el número básico de reproducción (Ro) que de seguro es de diario escuchar en los respectivos países que van variando de acuerdo a las políticas implementadas por los mismos.

Los hay que actuaron rápido y preventivamente, aquellos que actuaron más tardíamente y de forma urgente y aquellos que se resisten a actuar, ya vendrán tiempos de evaluar y reputar quienes y cuáles fueron los exitosos.

Excesiva información, infoxicación e infodemia consecuente, se transforman en el segundo virus, parásito a su vez del otro y está merecidamente en el centro de la escena. Cientos de textos, miles de opiniones, cadenas de WhatsApps, hilos de Twitter, historias de Instagram, publicaciones de Facebook y vaya a saber que otros medios de comunicación de redes sociales, jornadas radiales y televisivas para explicar todo lo nuevo que sucede, muchas veces de dudosa rigurosidad científica o intencionalmente desinformantes. A. Camus en "La peste", su maravillosa novela de obligada relectura escribió: *la peste desnuda las almas*.

Otro aspecto de la pandemia es la respuesta de la gente ante la falta aún de respuesta de la ciencia con tratamientos o vacuna de alcance masivo, solo dos poderosísimas herramientas en el entorno de un aislamiento preventivo han funcionado hasta ahora, la solidaridad y el respeto. Así vemos a nuestros vecinos y conocidos con barbijos, conviviendo separados por una impersonal pero respetable y preventiva distancia, adaptando nuestras vidas a una cuarentena que dejó a casi el 50% de la población mundial encerrada en sus casas como casi única y efectiva manera de evitar el contagio y la saturación de los sistemas de salud de cualquier país, sea cual fuere su grado de desarrollo.

Quiero finalizar dirigiéndome a los bioquímicos. Una vez más damos muestra de nuestra calificada preparación, bien en los laboratorios científicos o participando en el diseño y prueba de fármacos y vacunas. En los fabricantes de productos para diagnóstico *in vitro* diseñando métodos y procedimientos o como parte de ese honroso equipo de trabajo en salud donde demostramos una vez más, aunque no siempre bien reconocida, nuestra habilidad y conocimiento científico que nos pone de cuerpo presente no solo al lado del paciente sino en los procesos de laboratorio y emisión del resultado, expresión máxima de la necesidad del médico de tomar decisiones y someterse a las consecuencias de las mismas. Y si, nosotros somos parte fundamental del proceso, somos los que asumimos riesgos, somos los que también nos podemos contagiar y tenemos familias a quien cuidar.

En su maravillosa novela "El amor en los tiempos del cólera" nuestro Gabriel García Márquez (Gabo) escribe: *"Su padre, un médico más abnegado que eminente, había muerto en la epidemia de cólera asiático que asoló a la población seis años antes, y con él había muerto el espíritu de la casa"*. Con esa mochila llegaba el Dr. Juvenal Urbino, personaje de la obra.

Valga entonces mí más sentido saludo a los colegas.

*Dr. Raúl Girardi*

# NUEVO MANUAL DE CITOLOGÍA DE SANGRE PERIFÉRICA Y LÍQUIDOS BIOLÓGICOS

## SEQC<sup>ML</sup>

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Por:

Dra. Anna Merino González

Consultora Senior Unidad de Hematología y Citología Laboratorio Core. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona.



En la actualidad, el diagnóstico de más del 80% de las enfermedades hematológicas se consigue mediante un examen morfológico que debe tener como punto de partida el estudio de la sangre periférica.

En este sentido, una buena formación en citología de la sangre periférica y líquidos biológicos es imprescindible, ya que el examen morfológico de los elementos que forman parte de la sangre constituye el eslabón analítico inicial de numerosas patologías.

Por ello, con el objetivo de facilitar y actualizar la formación en esta área, se presenta el *Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos* auspiciado por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>) y editado por la editorial Panamericana.

Tal y como explica la Dra. Anna Merino, autora de la publicación y miembro de la SEQC<sup>ML</sup>, una buena formación en citología de sangre periférica y líquidos biológicos es de gran importancia para la realización de un diagnóstico correcto en un elevado número de patologías.

De hecho, aunque actualmente se dispone de metodologías avanzadas como la citometría de

flujo o la citogenética molecular, de un valor incuestionable en el diagnóstico de las diferentes enfermedades hematológicas, su aplicación siempre debe ir de la mano de la observación morfológica de las células sanguíneas.

Según la Dra. Merino, la idea de este libro se originó a partir de la experiencia y las inquietudes surgidas a lo largo de las sucesivas ediciones del Curso de Citología de Sangre Periférica iniciado en el año 2001, viendo la luz la primera edición en el 2005. En esta segunda edición se actualiza la clasificación de las hemopatías malignas según la Organización Mundial de la Salud (2016), se añaden detalles morfológicos de las células sanguíneas de relevancia diagnóstica, así como casos clínicos y citológicos de interés y un total de 100 preguntas de autoevaluación. Los conceptos y explicaciones se han ilustrado con un amplio número de imágenes, cerca de 600, todas ellas obtenidas a partir de casos reales observados durante la experiencia diaria, y un total de 10 vídeos explicativos.

Además, se incluyen las enseñanzas recogidas de las diferentes ediciones del Curso de Citología de Líquidos Biológicos, impartido por la Dra. Merino y el Dr. José Luis Marín, del Hospital Clínic de Barcelona.

**Obra didáctica y práctica**

Este manual está dirigido a todos los profesionales de la salud relacionados con el laboratorio de hematología (médicos, biólogos, farmacéuticos o químicos; especialistas en hematología y hemoterapia, análisis clínicos o bioquímica clínica, diplomados en enfermería o técnicos de laboratorio y estudiantes), especialmente a los que estén interesados en la identificación morfológica de las alteraciones más relevantes de las células sanguíneas y líquidos biológicos.

La publicación describe minuciosamente las células sanguíneas normales y patológicas que pueden pasar a la circulación, incluye un capítulo dedicado a distintos microorganismos y parásitos causantes de patologías emergentes como consecuencia del fenómeno migratorio, todo ello con abundante iconografía, representativa de la mayoría de los procesos hematológicos que se acompañan de la presencia de células sanguíneas anormales. Además, explica la utilidad de técnicas complementarias como la citoquímica, la citometría de flujo o las alteraciones citogenéticas y moleculares en situaciones patológicas concretas.

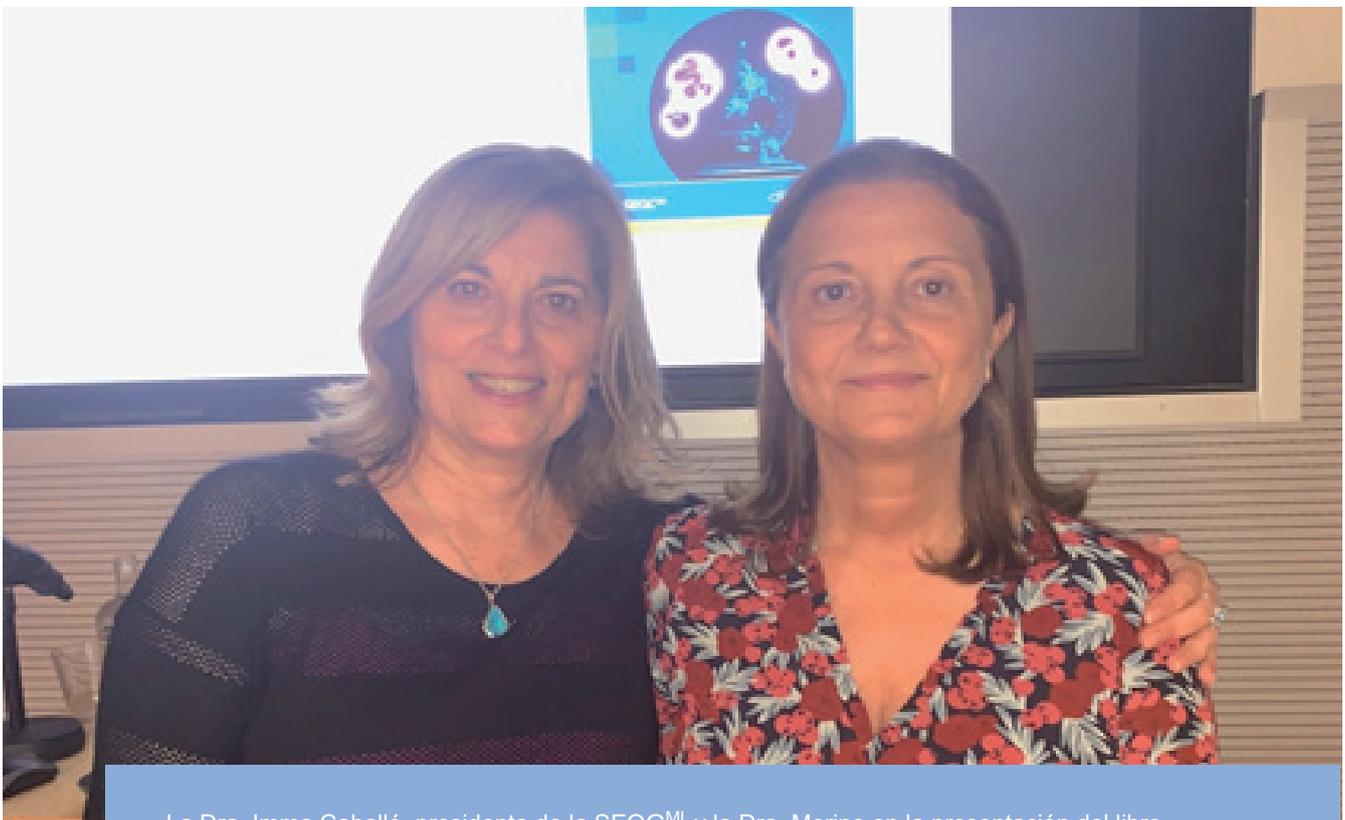
Y todo ello con un enfoque esencialmente práctico. Se ha intentado que el contenido sea

principalmente didáctico, con el propósito de que resulte interesante, comprensible y, en definitiva, útil.

La obra, imprescindible para todos los interesados en esta área, está dividida en diez capítulos: Hematopoyesis y células sanguíneas; Alteraciones morfológicas eritrocitarias y leucocitarias; Microorganismos y parásitos en sangre periférica; Alteraciones de las plaquetas en sangre periférica; Diagnóstico diferencial de las anemias; Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; Neoplasias mieloproliferativas; Diagnóstico diferencial de las leucemias agudas; Neoplasias linfoides B y T maduras; y Citología de líquidos biológicos y su utilidad diagnóstica.

El libro ha sido editado por la editorial Panamericana y se puede adquirir en la página web:

[https://www.medicapanamericana.com/es/libro/Manual-de-Citologia-de-sangre-periferica-y-Liquidos-Biologicos-incluye-version-digital?gclid=Cj0KCQjwjczBRCHARIsAO-1\\_OpxaxtALfITofAdm8GJ762nub2Kq8SQa6X\\_\\_0nzTkrhKua5IODa9YaArkGEALw\\_wcB](https://www.medicapanamericana.com/es/libro/Manual-de-Citologia-de-sangre-periferica-y-Liquidos-Biologicos-incluye-version-digital?gclid=Cj0KCQjwjczBRCHARIsAO-1_OpxaxtALfITofAdm8GJ762nub2Kq8SQa6X__0nzTkrhKua5IODa9YaArkGEALw_wcB)



La Dra. Imma Caballé, presidenta de la SEQC<sup>ML</sup> y la Dra. Merino en la presentación del libro.

# CURSO DE UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES TUMORALES

## SEQC<sup>ML</sup>

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Por:

Dr. Rafael Molina Porto

Consultor Senior, Jefe de la Unidad de Gestión de Clientes, laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic Barcelona



Los avances en la biopsia líquida y su incorporación a la rutina asistencial han abierto nuevas expectativas en la utilidad clínica de los marcadores y tienen implicaciones en el trabajo de los profesionales del laboratorio clínico. Todas estas novedades se han expuesto en el marco del XV Curso Teórico-práctico sobre la Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales, que se ha celebrado en Barcelona con el auspicio de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>).

El principal objetivo de esta formación acreditada –3,2 créditos– fue presentar y discutir los protocolos empleados en el Hospital Clínic de Barcelona para utilizar los marcadores tumorales en su actividad clínica. Según explica el Dr. Rafael Molina, jefe de la Unidad de Oncobiología del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona, y responsable del curso, la principal utilidad de los marcadores tumorales actualmente se centra en el seguimiento y en la evaluación del tratamiento de los pacientes oncológicos. No obstante, merced a los últimos avances que se están produciendo, los biomarcadores cada vez cobran más importancia en el diagnóstico y pronóstico y al mismo tiempo, los profesionales

del laboratorio clínico tienen más relevancia en el tratamiento del cáncer y una mayor participación en los comités de tumores, para lo cual es importante su actualización profesional.

Para el Dr. Molina, los principales avances en el uso de biomarcadores se centran en dos aspectos: nuevas herramientas metodológicas y nuevas aplicaciones de las metodologías ya existentes. Hay usos de los biomarcadores que ya están consolidados, como el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, pero a estos se ha sumado la detección de marcadores genéticos en plasma, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), entre otros. Durante el curso se prestó atención a las mejoras que se han producido en los últimos años con los marcadores tumorales en las neoplasias de pulmón y de ovario. En el caso de las segundas, la incorporación del biomarcador HE4 ha permitido, en combinación con la imagen y el CA 125, mejorar la sensibilidad diagnóstica y los resultados. La elevada sensibilidad obtenida mediante este biomarcador permite pensar incluso en el diagnóstico precoz en grupos de alto riesgo (mutación BRCA 1 y 2) según el coordinador del curso.



Foto de los asistentes al curso en la sala

El curso aporta información teórica para interpretar los resultados de los marcadores tumorales, describiendo su utilidad en el diagnóstico, pronóstico, respuesta al tratamiento y como indicadores de diagnóstico precoz de recidiva, indica el Dr. Molina, además durante el curso se expusieron casos clínicos reales, para ayudar a poner en práctica y a sedimentar los conocimientos adquiridos.

### **Big data y biomarcadores**

Durante el curso también se abordaron la importancia de los algoritmos diagnósticos para que las Unidades de Marcadores Tumorales puedan aprovechar plenamente las posibilidades que ofrece, algo para lo que el uso del llamado big data sanitario abre interesantes perspectivas. El futuro pasa por la integración de datos provenientes de distintas fuentes (datos clínicos, demográficos, epidemiológicos,

pruebas de imagen), todos ellos combinados con los datos de laboratorio, porque aportarán una información mucho más precisa, avanzando hacia un enfoque global personalizado, señala el Dr. Molina, quien recuerda que durante el curso se presentaron los datos de una empresa spin-off del Hospital Clinic, que utilizando toda esta información permite la utilización de los marcadores de manera más precisa y eficiente.

En opinión del Dr. Molina, la participación en este curso permitió a los participantes un aprendizaje práctico de los marcadores tumorales que redundará en un aumento de la eficiencia y eficacia, evitando los falsos positivos de interpretación de los mismos. Este tipo de actividades fomentan la participación en los comités del hospital, la valoración de los resultados e incrementan el sentimiento de profesionalidad de nuestra especialidad.

# FALLECE EL DR. JOSEP MARÍA QUERALTÓ, DESTACADO MIEMBRO DE LA SEQC<sup>ML</sup> DESDE HACE 35 AÑOS

## SEQC<sup>ML</sup>

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Dr. Josep María Queraltó

Miembro de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>)



La Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>) lamenta tener que comunicar el fallecimiento de uno de sus más ilustres socios, el Dr. Josep María Queraltó, de 67 años de edad, quien nos abandonó el pasado viernes, 27 de marzo, de forma repentina en su domicilio de Sant Andreu de Llavaneres (Barcelona). La SEQC<sup>ML</sup> quiere trasladar sus más sentidas condolencias a los familiares y allegados del Dr. Queraltó y muy en especial a su esposa.

El Dr. Queraltó ha sido un miembro muy implicado en la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio durante 35 años. Entre sus actividades a nivel nacional destacan su puesto como secretario de la Junta Directiva de esta Sociedad entre 1990 y 1996, la presidencia de la antigua Comisión de Valores de Referencia y del Comité de Educación durante los años 80 y 90 y la presidencia de la Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica durante dos periodos (2004-2005 y 2013-2018).

Además, fue miembro de la Comisión de Valor Semiológico de las magnitudes Bioquímicas (1985-1989) y del Comité Científico de esta Sociedad (1985-1992), así como del Comité Editorial de la Revista Química Clínica y del Consejo de Dirección; puestos, estos dos últimos, que conservaba en la actualidad.

Asimismo, ha sido de gran importancia su labor representando a la SEQC<sup>ML</sup> en organismos

internacionales, donde ha ocupado puestos de gran trascendencia, como la presidencia de la junta de la Federación Europea de Sociedades Nacionales de Química Clínica (FESCC). También ha sido miembro del Comité del Registro Europeo EC4 desde el año 2000 hasta la actualidad.

Su perseverancia en las diferentes tareas internacionales en las que ha participado y los contactos internacionales, que cuidó de forma exquisita, han favorecido que la SEQC<sup>ML</sup> haya estado presente en numerosos eventos internacionales entre los que cabe destacar, por su gran impacto, la organización de los Congresos EuroMedLab Barcelona 2003, del cual fue presidente del Comité Científico, y EuroMedLab Barcelona 2019, del cual fue miembro del Comité Organizador. El éxito de ambos Congresos Europeos ha dado un enorme impulso y proyección de la SEQC<sup>ML</sup> a nivel internacional.

En los días posteriores a su deceso, la Sociedad ha recibido decenas de correos electrónicos y manifestaciones escritas de diferentes países del mundo en los que se manifestaba el dolor y la consternación por la pérdida de una persona tan querida y valorada. Dentro de su gran valía humana y profesional, todos los que tuvieron la oportunidad de tratar con él destacan su paciencia y su gran visión de futuro en el campo de la formación en Medicina de Laboratorio.

# DR. JOSEP MARIA QUERALTÓ COMPAÑO 1952 – 2020



Por:

Prof. Dra. Maria  
Montserrat Blanes  
González



Past Chair (2008-2013) y  
Member WG IANT, CPD  
Member C CC, IFCC  
Liason member WG e  
news  
Corresponding Member C  
IeL, CPD  
Asociación de Bioquímicos  
del Paraguay

Un gran colega, maestro de la Bioquímica Clínica y sobre todo una gran persona.

Miembro de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>) durante varias décadas y nos permitió a las Sociedades de Profesionales del ámbito de la Química Clínica y Ciencias del Laboratorio a interrelacionarnos con la Federación Europea de Química Clínica (FECC) entre otras.

En la región de las Américas, nos conocimos por sus trabajos e implicación en los Valores de Referencia, Valor Semiológico de las magnitudes bioquímicas y organización y gestión de Control de Calidad Externo (EQAS) e Interno (IQAS) entre los años 1985-1989.

Entre su múltiple y prolífica actividad científica nos dejó dos grandes textos: Teoría de los Valores de Referencia (SEQC y PM 978-84-920967-5-6) y Bioquímica Clínica y Patología Molecular. (Ed. Reverte 978-84-291-1856-8)

Fue un gran colaborador del Rincón Iberoamericano (RIA) y de la revista Diagnóstico *in vitro* (DIV) cuando eran administrados por la SEQC<sup>ML</sup> relación que continuó *a posteriori* en el periodo que me tocó ser la Chair del Working Group Iberoamerican Nomenclature and Translations (WG -IANT) 2008 - 2013.

Ha sido de gran importancia su labor representando a la SEQC<sup>ML</sup> en organismos internacionales donde ha ocupado puestos de gran trascendencia en la Federación Europea de Medicina de Laboratorio (EFLM) y el Registro europeo EC4 desde el 2000 hasta la fecha.

Como borrar de nuestras retinas los eventos de gran importancia como el Congreso de Nuevas Tecnologías en Sitges 1995, los Congresos EuroMedLab Barcelona 2003, donde se desempeñó como presidente del Comité Científico, y EuroMedLab Barcelona 2019 como miembro del Comité Organizador. Un orgullo para mí haber colaborado en todo lo que se pudo y mas.



De destacar, su arte en el diálogo, la escucha, la recomendación con la palabra certera comedida, sin histrionismo, de carácter afable con la sonrisa clara y diáfana.

Hombre de una gran cultura en todos los ámbitos, inolvidables recorridos por lugares históricos de Europa y América. Recordar esas sobremesas que casi se nos unían con la merienda.

Somos muchos los que le recordamos en la Región de las Américas, donde nos vimos unidos más allá de los cargos que ocupamos en IFCC y Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI). Le hacemos llegar a su querida esposa Maribel nuestros afectos, compañera inseparable e incansable, siempre a su lado.

No puedo dejar de mencionar cuánto nos hizo compartir con su querido Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.

Descansa en paz querido amigo. Tus compañeros y amigos del WG IANT, Nilda Fink, Alejandra Arias, Rosa Sierra, Stella Raymondo, Ana Leticia Maselli, Patrocinio Chueca, Eduardo Aranda entre otros.

# ÉXITO DEL CURSO TEÓRICO PRÁCTICO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR CELEBRADO EN BOLIVIA

Por:

Álvaro Justiniano  
Cortéz

Member WG IANT IFCC  
Corresponding Member  
TF- YS IFCC  
Sociedad Boliviana de  
Bioquímica Clínica



Se realizó un curso Teórico Práctico en Diagnóstico Molecular en la ciudad de La Paz – Bolivia con los auspicios de la **Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC)**, *The Education & Management Division*, *The Committee-clinical Molecular Biology Curriculum (C-CMBC)*, la **Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica (SOBOBIOCLI)**, y el **Programa Boliviano de Educación Continua (PROBOECO)**, que crearon las condiciones adecuadas para su realización.

La **Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica** forma parte de la **Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC)**, en calidad de miembro pleno desde el año 2013. La IFCC, a través de las subdivisiones, comités y programas, ha permitido que nuestra Sociedad pueda realizar congresos, jornadas y actividades de formación, apoyados por profesores invitados; así mismo se han obtenido becas de participación en congresos dirigidas a profesionales bioquímicos en nuestro país.

En la actualidad los métodos moleculares son métodos costosos aunque accesibles, pero lo fundamental es introducir en los laboratorios la formación de recursos humanos y protocolos básicos y sencillos de cómo desarrollar técnicas y poner a punto pruebas de Biología Molecular.

En un ambiente incomparable como es la ciudad de La Paz – Bolivia a 3.640 metros sobre el nivel del mar, se celebró el **10.º Curso de Diagnóstico Molecular** del 1 al 6 de Marzo del presente año y con la participación de ponentes expertos de la IFCC como *Verena Haselmann PhD*, *Parviz Ahmad-Nejad PhD*, *Ettore Capoluongo PhD*, *Andrea Ferreira-Gonzales PhD*, y *Orland Diez Gibert PhD*.

Este evento pretendía dar difusión a las técnicas moleculares en Medicina de Laboratorio con los siguientes objetivos:

- Introducir a los profesionales de laboratorio en los principios básicos, procedimientos, puesta a punto y validación de las técnicas de biología molecular aplicadas al diagnóstico clínico.
- Optimizar habilidades existentes en técnicas moleculares.
- Incentivar a los laboratorios a participar en los programas de evaluación externa de la calidad (EQA).
- Iniciar la creación de redes entre los participantes de los cursos de *The Committee-clinical Molecular Biology Curriculum (C-CMBC)* para compartir experiencias en el campo del diagnóstico molecular y obtener beneficios comunes.
- Mejorar la cooperación entre la Sociedad Nacional y la IFCC en cuestiones de diagnóstico molecular.



Participantes del 10.º Curso de Diagnóstico Molecular con profesores

Como factores clave para que se lleve a cabo el curso de forma exitosa se proveyó de equipamiento y técnicas moleculares para ser aplicadas en los entornos cotidianos de trabajo, se proporcionó una extensa documentación de todos los materiales docentes, también se permitirá el acceso a un programa alemán de evaluación externa de la calidad (EQA) internacional de diagnóstico molecular para todos los participantes inscritos, sin coste añadido.

El programa práctico del taller ofreció una formación integral que permitirá que los laboratorios clínicos puedan diseñar, crear, realizar y validar ensayos de diagnóstico molecular en sus laboratorios y mejorar la oferta de pruebas con la que se cuenta en nuestro país. A los participantes también se les transmitió los conceptos de control y evaluación externa de la calidad, así como también aspectos relacionados con la ética legal y asuntos sociales.

En la actividad de formación, se desarrollaron seminarios y clases donde se valoró el estado del arte de las cuestiones técnicas y metodológicas, así como sus aplicaciones diagnósticas y estrategias en importantes campos del diagnóstico molecular.

Durante el curso, muchos de los participantes han adquirido su primera experiencia práctica en el campo del Diagnóstico Molecular, partiendo desde la preparación de tampones y reactivos, extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir de sangre entera, amplificación de ácidos nucleicos por técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa, preparación de geles de agarosa, electroforesis, su interpretación y genotipificación.

Es importante destacar que este curso es dictado desde el año 2009 en diferentes países del mundo, Bolivia se constituye en el segundo país de Sudamérica donde se lleva adelante esta actividad con gran éxito.



Grupo de trabajo práctico en laboratorio.

El curso concluyó con una evaluación personalizada escrita de opción múltiple y la entrega de un *pendrive* que contiene los protocolos, literatura, videos tutoriales y todas las conferencias para los participantes. Posteriormente se emitieron los respectivos Certificados de participación con aprobación de la IFCC y la Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica, se identificó al mejor estudiante del curso el cual será invitado a unirse al comité en el próximo año como invitado del C- CMBC, en calidad de Junior Oficial por un periodo de tres años y participará en el próximo curso que se realice en algún país del mundo.

Este programa representa un extraordinario apoyo a los jóvenes científicos de laboratorio y ayudará a iniciarse en estas áreas de análisis que en el futuro se prevé será de suma importancia para la medicina de laboratorio; este podría ser un modelo a seguir para otras

tecnologías innovadoras que se puedan difundir en nuestra comunidad profesional.

Este primer ciclo permitió que 35 participantes bolivianos de diferentes lugares de nuestro país, que trabajan tanto en laboratorios públicos como privados, en el momento que puedan desarrollar las técnicas moleculares en sus laboratorios tengan la oportunidad y por cortesía de la Sociedad Alemana de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (DGKL), tener acceso libre durante 2 años a los programas de evaluación externa de la calidad para Diagnóstico Molecular para ayudar a la aplicación de sus conocimientos adquiridos.

Ha sido tan importante haber llevado adelante esta actividad, donde tuve la suerte de participar, que el vínculo que se ha establecido entre los profesores del curso, participantes y miembros más jóvenes permitirá establecer y

unirse a redes de científicos jóvenes y tratar de fomentar el diagnóstico molecular en sus países con el apoyo de sus sociedades nacionales.

En este marco y en un ambiente de un gran deseo de aprender por parte de los participantes reside el secreto del éxito de este evento y su excelente resultado.

Es importante destacar que este es un esfuerzo conjunto de todo un equipo de profesionales que organizó este evento, apoyado por la gestión de nuestro presidente de la **Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica** el Dr. Álvaro Justiniano Grosz, quien durante más de tres años ha trabajado para que este curso hoy se haga realidad en Bolivia.



Algunos participantes del 10.º Curso de Diagnóstico Molecular.

# INTERVALOS DE REFERENCIA DE PROMOTORES E INHIBIDORES DE UROLITIASIS EN ORINA DE 24 HORAS EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

## AUTORES

Verónica Guillermina Fernández; María Silvina Sobrero; Cecilia María Brissón; Verónica Inés Cuestas; Jimena Bartolomé; Vanesa Colussi; Rosina Bonifacino Belzarena; Priscila Prono Minella; Nilda Raquel Marsili; Alejandra Lorena Cuatrín; Adriana Follonier.

## CORRESPONDIENTE AL AUTOR

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas-Universidad Nacional del Litoral.

Ciudad Universitaria UNL Ruta Nacional N° 168, km 472. CC 242. CPA S3000ZAA.

Santa Fe. Argentina.

e-mail: vfernand43@hotmail.com

## PALABRAS CLAVE

Keywords

Urolitiasis, intervalos de referencia, orina de 24 horas.

Urolithiasis, reference intervals, 24-h urine.

## TÍTULO

Title

Intervalos de referencia de promotores e inhibidores de urolitiasis en orina de 24 horas  
Reference intervals of promoters and inhibitors of urolithiasis in 24-h urine.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses de la información contenida en el artículo con empresa alguna.

## RESUMEN

Summary

**Introducción:** La urolitiasis es un trastorno con elevado grado de recidivas, para evitarlas, son necesarios estudios en orina de 24h (O24). Se propuso determinar el intervalo de referencia (IR) de promotores e inhibidores de la urolitiasis en O24 de estudiantes universitarios, Santa Fe, Argentina; comparar los IR hallados con la bibliografía y determinar la frecuencia de alteraciones en alumnos excluidos de la muestra de referencia (MR) según los criterios definidos.

**Material y métodos:** Se siguieron los lineamientos de la guía C28-A3c del CLSI. Los voluntarios firmaron el consentimiento informado de participación aprobado por el Comité de Ética de la FCB-UNL. Para la determinación de sulfato se utilizó un método turbidimétrico; para sodio y potasio un equipo de Electrodo Ion Selectivo Diestro 103; para el resto de los analitos métodos enzimáticos, colorimétricos, utilizando un autoanalizador Cobas C111.

**Resultados:** La MR fue de 126 individuos. Los IR hallados ( $IC_{95\%}$ ) en O24 fueron, para calcio: 36-263; citrato: 142-882; ácido úrico: 98-825; fósforo: 268-1060; magnesio: 26-168; oxalato: 1,6-30; todos en mg/24h; sulfato: 2-31 mmol/24h; potasio: 19-82 y sodio: 65-309 mEq/24h; amonio: 180-843 mgN<sub>2</sub>/24h. Se encontró en alumnos excluidos de MR 9% hiperoxaluria, 6% hipercalciuria, 6% hipocitraturia, 6% hiperuricosuria, 6% hiperfosfaturia, 9% hipomagnesuria, 6% hipernatriuria, 9% de hipokaliuria, 9% hipersulfaturia, 3% hiperamoniuria.

**Conclusiones:** Se hallaron IR para diez promotores e inhibidores de urolitiasis, mostraron coincidencias y diferencias con los de la bibliografía comparada. Adoptar IR establecidos para poblaciones, inclusive los de los kits comerciales, a un diagnóstico que puede no ser acorde a la situación clínica del paciente.

The urolithiasis (UL) is a very frequent disorder; therefore, 24-h urinalysis are needed in order to avoid recurrence. The aim of this research was to determine the reference intervals (RI) of promoters and inhibitors of UL in 24-h urine from students of Biochemistry and Biological Sciences Faculty of the National University of Litoral (FBCB-UNL), Santa Fe, Argentina; to compare the RI found with the bibliography and to determine the frequency of the alterations on students who remained out of the reference sample (RS).

**Methods and materials:** It was followed the C28-A3c CLSI guideline. The volunteers signed the informed consent of participation, approved by the Ethics Committee of FBCB-UNL. There were used enzymatic and colorimetric methods, as well as a turbidimetric method for sulphate. Self-analyser Cobas C111. DIESTRO ion-selective electrodes.

**Results:** The RS were 126 healthy volunteers. The RI found ( $CI_{95\%}$ ) were to calcium: 36-263; citrate: 142-882; uric acid: 98-825; phosphorus: 268-1060; magnesium: 26-168; oxalate: 1.6-30 all of them in mg/24h; sulfate: 2-31 mmol/24h; potassium: 19-82 and sodium: 65-309 mEq/24h; ammonium: 180-843 mgN<sub>2</sub>/24h. On students excluded from the RS, it was found: 9% hyperoxaluria; 6% hypercalciuria; 6% hypocitraturia; 6% hyperuricosuria; 6% hyperphosphaturia; 9% hypomagnesuria; 6% hypernatriuria; 9% de hypokaliuria; 9% hypersulfaturia; 3% hyperamoniuria.

**Conclusions:** There were found RI of ten promoters and inhibitors of UL. Some analytes showed coincidences and some others differences from the compared bibliography. Adopting the established RI for different populations, included those of the commercial kit makers, leads to a diagnose that might not be appropriate to the patient's clinical situation.

## INTRODUCCIÓN

La urolitiasis (UL) es una patología multifactorial que depende del estilo de vida de las personas, del índice de masa corporal (IMC), la edad, el sexo, la raza, la dieta, la ingesta de líquidos, las condiciones climáticas y geográficas, factores genéticos, uso de medicamentos, alteraciones metabólicas, anatómicas o causas idiopáticas (1,2,3).

Su prevalencia ha aumentado en los últimos años en muchos países del mundo. En América del Norte la tasa de prevalencia es del 7 al 13%, del 5 al 9% en Europa y del 1 al 5% en Asia. La incidencia es más elevada entre la

cuarta y sexta década de vida (4). En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la tasa de prevalencia de UL en sujetos mayores de 19 años es de 5,98 % en hombres (H) y 4,5 % en mujeres (M) (5). Las anomalías más frecuentes en dicha región son la hipercalciuria idiopática (56,88 %) y la hiperuricosuria (21,08 %) (6).

Es una enfermedad con alta recurrencia, implicando una disminución de la calidad de vida de los pacientes y un alto impacto económico en la salud pública (7). Se proyecta para el año 2030 un costo anual total en el mundo de 4,57 billones de dólares (8).

Las medidas terapéuticas más usadas son analgesia y litotricia (9). El laboratorio cumple un rol fundamental en el análisis de la composición del cálculo expulsado, contribuyendo a identificar la etiopatogenia de la enfermedad. Cuando no se dispone del cálculo, el estudio de promotores e inhibidores de cálculos renales en la orina de 24 horas (O24) del paciente litiásico, permite identificar las alteraciones bioquímicas, y así evitar las recidivas. En los individuos sanos, las sustancias excretadas en la orina están influenciadas por características culturales de la dieta, lo que se refleja en los intervalos de referencia (IR) de las mismas en dicha muestra.

Algunos especialistas restan importancia al estudio metabólico de orina para diagnóstico y control de la enfermedad, basados en la evidencia que frecuentemente los parámetros químicos de la O24 de pacientes con UL están dentro del intervalo de referencia poblacional.

Una tarea fundamental del laboratorio es desarrollar sus propios IR con la metodología pertinente. En el caso de no ser posible debido al costo y al tiempo que requiere; se debería verificar la aplicabilidad de los IR obtenidos en otros laboratorios o por los fabricantes de reactivos comerciales. Es importante asumir esta tarea con responsabilidad ya que estos valores serán utilizados por los médicos para interpretar los resultados de los pacientes.

Adoptar valores establecidos en regiones con características diferentes donde corrientemente no se especifica la población de referencia, ni el método de obtención de los mismos, puede conducir a un sub/sobre diagnóstico dando una respuesta inadecuada de tratamiento al paciente (10).

El objetivo de esta investigación fue hallar el IR de sustancias promotoras e inhibitoras de urolitiasis en alumnos de la Facultad de Bioquímica

y Ciencias Biológicas, de la Universidad Nacional del Litoral (FBCB-UNL), Santa Fe, Argentina. Comparar los IR propios con los de reactivos comerciales, los disponibles en bibliografía y, aplicando dichos límites, determinar la frecuencia de alteraciones metabólicas urinarias en alumnos que excluidos de la muestra de referencia (MR) según los criterios definidos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico de corte transversal.

### Población en estudio:

160 alumnos voluntarios de la FBCB-UNL, Santa Fe, Argentina, período 2014 -2019.

### Método de muestreo:

Se aplicó un método de muestreo a posteriori, siendo los criterios de inclusión y exclusión los siguientes:

### Criterios de inclusión:

Alumnos de la FBCB-UNL que firmaron el consentimiento informado. Dicho consentimiento fue aprobado por el Comité Asesor de Ética y Seguridad de Investigación de la institución.

### Criterios de exclusión:

Se excluyeron quienes presentaron alguna de las siguientes características:

- Historia personal y/o familiar de UL.
- Variación en estilo de vida y hábitos alimentarios usuales en los 30 días anteriores al estudio.
- Signos, síntomas o referencias de enfermedad crónica o aguda en curso.
- Valores alterados de magnitudes bioquímicas séricas y/o urinarias que evalúan alteraciones hematológicas, renales, lipídicas, hepáticas y metabólicas básicas.
- Valores alterados en sangre de cualquiera de los analitos cuyos IR se determinan en orina.
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por ecuación CKD-EPI < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Índice de masa corporal (IMC): 30 kg/m<sup>2</sup> ≤ IMC ≤ 18,5 kg/m<sup>2</sup>.
- Hipertensos.
- Tratamiento farmacológico con diuréticos, calcio, vitamina D, bifosfonatos, citrato potásico, bicarbonato sódico, vitamina C, alopurinol y fitato.
- Consumo de alcohol > 45 g/día.
- Tabaquismo: más de 10 cigarrillos/día.
- Embarazo y lactancia.

### Procedimientos preanalíticos:

Se dieron instrucciones escritas y verbales sobre la recolección, conservación y transporte de la O24, de la primera orina de la mañana y los requisitos que debían cumplir para el día del estudio (ayuno de 12 horas y acudir al laboratorio entre 7:00 - 9:30 h).

Se entregó un cuestionario para obtener datos generales, historia clínica, antecedentes familiares, dieta y hábitos personales.

El día del estudio se recibieron las muestras de orina de cada voluntario y el cuestionario, se verificó que el mismo estuviera completo. Se tomaron medidas antropométricas: masa y talla. Se determinó la tensión arterial (TA) tomando el valor promedio de las dos últimas de tres tomas separadas por 2 minutos, con el sujeto en sedestación y utilizando tensiómetro aneroide.

La extracción de sangre se llevó a cabo luego de medir la TA. Para disminuir la variabilidad entre operadores las extracciones fueron realizadas por un único grupo de bioquímicos utilizando procedimientos estandarizados.

Las muestras se acondicionaron inmediatamente según las instrucciones del manual de procedimientos del laboratorio para su proceso analítico posterior.

### Procedimientos analíticos:

- El procesamiento analítico de todas las muestras se realizó de forma inmediata.
- Análisis completo de orina (OC): primera orina de la mañana, técnica manual, estandarizada. Se midió la densidad con densímetro, la composición química con tiras reactivas (Multistix) y se realizó microscopía del sedimento urinario.
- Control de la correcta recolección de la O24: índice de Walser.
- En la O24 se determinó: volumen total, cantidad de citrato (citrato liasa/malato deshidrogenasa), oxalato (oxalato oxidasa/peroxidasa), calcio (NM-BAPTA), ácido úrico (uricasa/peroxidasa), fósforo (molibdato en medio ácido-UV), magnesio (clorofosfonazo III), sulfato (turbidimétrico- Lundquist), amonio (fenol/hipoclorito medio alcalino), creatinina (Jaffé cinético trazable al método de Dilución Isotópica-Espectroscopía de Masas). Se utilizó un autoanalizador Cobas C111. Sodio y potasio: se midieron con el método de electrodos ion selectivo usando un equipo Diestro 103.

**Procesamiento estadístico:**

Se realizó la estadística descriptiva y se analizaron los histogramas. Se aplicó test de Anderson-Darling para evaluar si las variables tenían distribución normal. Se eliminaron datos aberrantes aplicando el método de Reed. Se procesaron los resultados estadísticos acorde a la guía C28-A3c del CLSI (11), aplicando el método no paramétrico. Se determinaron los límites de referencia con el 95% de confianza para cada analito, tomando los percentiles 2,5 y 97,5 de la distribución de datos como los límites inferior y superior del IR, con sus respectivos intervalos de 90 % de confianza para cada límite. Los análisis estadísticos se realizaron con MedCalc versión gratuita para Windows, versión 14.8 – 1993-2014 (MedCalc Software, Ostende, Bélgica).

**RESULTADOS**

Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión sobre los 160 voluntarios que dieron su consentimiento de participación. Se obtuvo una MR compuesta por 126 individuos de referencia, integrada por 108 mujeres (M) y 18 hombres (H), caucásicos, con edades comprendidas entre 18 y 38 años, residentes en Santa Fe, Argentina. Los datos descriptivos de la MR se presentan en la tabla 1.

La muestra presentó un predominio de mujeres, característico de la población estudiantil de la FBCB-UNL. En la tabla 2 se describen las principales características fisicoquímicas de las muestras de orinas.

Se estudiaron estadísticamente las distribuciones de referencia de cada analito, los resultados son presentados en la tabla 3.

Tabla 1.

*Edad, índice de masa corporal y tensión arterial de la muestra de referencia total y según sexo (n=126)*

	Total (n=126)	Mujeres (n=108)	Hombres (n=18)
Edad <sup>a</sup> (años)	25,3±3,1	25,0±2,9	27,0±3,8
IMC <sup>a,b</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	22,1±2,1	21,9±1,9	22,9±2,8
TA <sup>c</sup> (mmHg)	TS <sup>a,d</sup> TD <sup>a,e</sup>	104,0±8,7	109,8±10,9
	66,9±10,8	66,4±10,8	70,1±10,4

Nota. <sup>a</sup> Media ± desviación estándar (DS), <sup>b</sup> índice de masa corporal, <sup>c</sup> tensión arterial, <sup>d</sup> tensión sistólica, <sup>e</sup> tensión diastólica. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 2.

*pH y densidad de las OC, tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI, volumen urinario y creatinina en O24, para el total y según sexo (n=126).*

	Total (n=126)	Mujeres (n=108)	Hombres (n=18)
pH OC <sup>a</sup>	5,4±0,5	5,3±0,5	5,7±0,5
Densidad OC <sup>a</sup>	1.017±7	1.016±7	1.019±11
TFGe <sup>a,b</sup> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	109,3±14,2	109,2±13,6	109,8±17,8
Volumen urinario <sup>a</sup> (mL/24h)	1.717±745	1.760±764	1.461±572
Creatinina <sup>a</sup> (mg/24h)	1.222±350	1.144±258	1.682±463

Nota. <sup>a</sup> Media ± DS, <sup>b</sup> tasa de filtrado glomerular estimada. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 3.

Parámetros del análisis descriptivo de: calcio, citrato, magnesio, oxalato, ácido úrico, fósforo, sodio, potasio, sulfato y amonio en O24 de la muestra de referencia

	n <sup>a</sup>	Media	DS	Sesgo <sup>b</sup> (p)	Curtosis <sup>c</sup> (p)	Test A-D <sup>d</sup> (p)
Calcio <sup>e</sup>	125	134,8	56,9	0,2699	0,5389	0,4505
Citrato <sup>e</sup>	122	435,8	182,4	0,0092	0,6825	0,0309
Magnesio <sup>e</sup>	123	86,4	33,8	0,1438	0,8119	0,3340
Oxalato <sup>e</sup>	125	11,9	7,0	0,0015	0,2167	0,0031
Ácido úrico <sup>e</sup>	125	434,9	169,8	0,0757	0,8649	0,2034
Fósforo <sup>e</sup>	124	650,6	195,6	0,4316	0,3936	0,5102
Sodio <sup>f</sup>	122	169,9	60,0	0,0789	0,6236	0,1893
Potasio <sup>f</sup>	124	44,9	17,1	0,0053	0,5687	0,0174
Sulfato <sup>g</sup>	123	16,5	6,8	0,4528	0,7205	0,7076
Amonio <sup>h</sup>	124	461,0	166,4	0,0099	0,5475	0,0300

Nota. <sup>a</sup> individuos de referencia excluidos los valores aberrantes, <sup>b</sup> Sesgo: si  $p < 0,05$  la variable simetría es significativamente diferente de una distribución normal, <sup>c</sup> Curtosis: si  $p < 0,05$  el pico de la variable es significativamente diferente de una distribución normal, <sup>d</sup> Test Anderson-Darling:  $p > 0,05$  se acepta distribución normal, <sup>e</sup> mg/24h, <sup>f</sup> mEq/24h, <sup>g</sup> mmol/24h, <sup>h</sup> mgN<sub>2</sub>/24h. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

En la tabla 4 se presentan para cada uno de los marcadores de UL estudiados en O24, los IR (IC<sub>95%</sub>), con sus respectivos intervalos de confianza del 90% para cada extremo, según la guía C28- A3c del CLSI.

## DISCUSIÓN

Se hallaron los IR en O24 para diez analitos que son factores de riesgo de la UL aplicando las directrices de la guía C28-A3c del CLSI, en consecuencia, los resultados presentados revelan el estado metabólico normal de dichos parámetros para la población estudiada. Las muestras pertenecen a 126 individuos de referencia (108M, 18H), caucásicos, edad promedio 25,3 ( $\pm 3,1$ ) años, residentes en Santa Fe, Argentina. Mantuvieron su dieta y actividad física habituales, presentaron IMC, TA y TFGe dentro de los rangos de referencia, sin presentar enfermedades crónicas ni agudas al momento del estudio, con perfiles bioquímicos básicos y OC sin alteraciones, parámetros séricos de calcio, magnesio, sodio, potasio, fósforo, y ácido úrico dentro del rango de referencia, sin antecedentes de UL, y sin ingerir medicamentos de forma crónica que pudieran interferir en los resultados.

Las determinaciones analíticas se hicieron bajo un sistema analítico con desempeño estable,

verificando su comportamiento a través de controles internos y externos de calidad.

De los IR hallados se analizó el extremo del límite que es de interés en el diagnóstico y control de los pacientes con UL comparado con los valores disponibles en la bibliografía y de los fabricantes de los reactivos comerciales utilizados. Los promotores de UL, calcio, sodio, fósforo, amonio, sulfato, ácido úrico y oxalato se estudiaron en su límite superior de referencia (LSR); y los inhibidores, magnesio, potasio y citrato, en el límite inferior de referencia (LIR). Se evaluó el porcentaje de alteraciones metabólicas urinarias según el valor de corte de distintos autores en voluntarios excluidos (VE) de la MR (n=34, 5H, 29M). 50 individuos de referencia (IMC promedio: 22,8 kg/m<sup>2</sup>) de los 126 que componen la MR respondieron un registro diario semicuantitativo (VRDA) de los alimentos ingeridos durante las 24 h de la recolección de la orina. En la tabla 5 se presentan la energía calórica, el agua y algunos de los nutrientes obtenidos de dicho registro que tienen estrecha vinculación con los analitos excretados.

Estos datos se presentan conjuntamente con la recomendación de las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) (12) establecidos para un individuo de IMC promedio de 22,5 kg/m<sup>2</sup>.

Tabla 4.

*Intervalos de referencia (IC<sub>95%</sub>) e intervalos de confianza de los extremos (IC<sub>90%</sub>) de: calcio, citrato, magnesio, oxalato, ácido úrico, fósforo, sodio, potasio, amonio y sulfato en O24 de la muestra de referencia según C28- A3c CLSI.*

	Intervalo de referencia	Intervalos de confianza de los extremos	
		Extremo inferior	Extremo superior
Calcio <sup>a</sup>	36 - 263	12 - 44	233 - 289
Citrato <sup>a</sup>	142 - 882	75 - 180	816 - 916
Magnesio <sup>a</sup>	26 - 168	23 - 32	146 - 173
Oxalato <sup>a</sup>	1,6 - 30	1 - 2	24 - 35
Ácido úrico <sup>a</sup>	98 - 825	64 - 159	750 - 890
Fósforo <sup>a</sup>	268 - 1.060	240 - 334	988 - 1.151
Sodio <sup>b</sup>	65 - 309	52 - 81	287 - 315
Potasio <sup>b</sup>	19 - 82	12 - 21	74 - 99
Amonio <sup>c</sup>	180 - 843	75 - 222	808 - 923
Sulfato <sup>d</sup>	2 - 31	1 - 5	28- 34

Nota. <sup>a</sup> mg/24h, <sup>b</sup> mEq/24h, <sup>c</sup> mgN<sub>2</sub>/24h, <sup>d</sup> mmol/24h. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 5.

*Energía calórica, agua y nutrientes ingeridos por individuos de referencia en el período de recolección de la muestra de O24 (n=50)*

	Ingesta de VRDA <sup>a</sup> (n=50)		Recomendación GAPA <sup>b</sup> (12)
	MEDIA	DS	
Energía (kcal/día)	2562	950	2.000
Proteínas (g/día)	102	41	75
Hidratos de carbono (g/día)	298	146	275
Sodio (mg/día)	6.154	3.451	1.500
Potasio (mg/día)	3.051	1.498	4.700
Calcio (mg/día)	811	434	1.000
Agua (g/día)	2.907	1.121	2.500 <sup>c</sup> 2.000 <sup>d</sup>

Nota. <sup>a</sup> Ingesta de los individuos de referencia que contestaron el registro diario de alimentos, <sup>b</sup> Guías Alimentarias para la Población Argentina, <sup>c</sup> valor recomendado en hombres, <sup>d</sup> valor recomendado en mujeres.  
Fuente: Elaboración a partir de datos propios y GAPA (12).

Tabla 6.

*Intervalos de referencias de calcio en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hipercalcemia según el valor de corte en VE.*

Referencias para Calcio	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mg/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hipercalcemia (%) <sup>b</sup>
EAU <sup>c</sup> (16)	s/r <sup>d</sup>	200 (n= s/r <sup>d</sup> )	9%
Fabricante: Tietz (13)	s/r <sup>d</sup>	100-300 (n= s/r <sup>d</sup> )	3%
Pak (15)	Dallas, USA	220 (n= s/r <sup>d</sup> )	6%
Mai (14)	Han, China	H <sup>e</sup> : 44-360 (n= 132) M <sup>f</sup> : 59-300 (n= 123)	0% 3%
IR propio	Santa Fe, Argentina	36-263 (n=125)	6%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje en la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> Asociación Europea de Urología, <sup>d</sup> sin referencia, <sup>e</sup> hombre, <sup>f</sup> mujer.

Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

### Calciuria

En la tabla 6 se muestra el LSR hallado para calciuria, 263 mg/24h (rango: 233-289 IC<sub>90%</sub>), comparado con 4 referencias bibliográficas, una de ellas es el valor establecido por el fabricante del reactivo comercial según Tietz (13).

Este límite en la MR se encuentra 14% por debajo del valor del fabricante quien lo establece para una ingesta de calcio mayor a 800 mg/día. El promedio de ingesta de calcio en los VRDA fue de 811 mg/día, posiblemente el valor estipulado por el fabricante ha sido establecido para una muestra con mayor ingesta promedio de calcio. Según este límite se subestima la hipercalcemia en los VE, mientras que con el valor propio es el doble.

Curhan et al. (10), realizaron un estudio de casos y controles para evaluar la composición química de O24 y el riesgo de formación de cálculos en personas con y sin UL. Los participantes fueron los integrantes de tres estudios de cohorte longitudinal de distintas edades promedio, *Nurses' Health Study I* (NHS I): 99 controles mujeres, edad promedio 61 años, IMC medio: 26,5 kg/m<sup>2</sup>; *Nurses' Health Study II* (NHS II): 30 controles mujeres, edad promedio 42 años, IMC medio: 28,4 kg/m<sup>2</sup> y *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFS): 110 controles hombres, edad promedio 59 años, IMC medio: 27 kg/m<sup>2</sup>. Observaron que la calciuria no varió sustancialmente entre los controles según edad, sí tuvo una dependencia positiva con el IMC, y a igualdad de este índice, no hubo diferencias según sexo.

Mai et al. (14), determinaron IR para calcio en O24 de 255 personas sanas de Han, China. Aplicaron la guía C28-A3 del CLSI, 2.008. Definieron criterios de participación similares a este estudio. La muestra incluyó participantes con un rango etario más amplio (18 a 89 años, media: 52,4) y diuresis media (H:1.330 mL/24h; M:1.310 mL/24h) similar a la de este estudio (H:1.461 mL/24h; M:1.760 mL/24h).

Encontraron diferencias significativas de la calciuria según sexo, en las mujeres (n=123) el mismo límite que Tietz (13), mientras que para hombres (n=132) fue mayor: 360 mg/24h, en este caso 37% superior al rango de este trabajo, no encontrando de este modo alteraciones en los VE. No se realizó un análisis según el IMC, por lo cual no se puede evaluar si se debería a este factor las diferencias encontradas. Mai (14) observó una correlación positiva de la calciuria con la edad en las mujeres, sin embargo esto no fue lo hallado por Curhan (10), según éste, no se podría atribuir a las diferencias etarias los distintos límites hallados en la población de China y el presente estudio.

Los especialistas en urología utilizan los IR informados por el laboratorio (generalmente son los de los fabricantes de los reactivos comerciales empleados). En algunos casos utilizan los establecidos por Pak et al. (15) o los establecidos en Guías Clínicas de UL como la de la Asociación Europea de Urología (EAU) (16). Con el LSR de calciuria de Pak (15) el porcentaje de hipercalcemia encontrado en los VE es 6% igual al encontrado para el límite propio. Mientras que la EAU (16) toma un límite que es 24% menor al hallado, con lo cual el

porcentaje de hipercalciuria en VE es del 9%. Cabe notar que los límites establecidos por el fabricante, Pak (15) y EAU (16) no diferencian según sexo.

La excreción de calcio está influenciada no solo por la ingesta de lácteos ricos en este nutriente, sino también por la de sal, proteínas de origen animal y carbohidratos. Consumos ricos en estos componentes incrementan la excreción de calcio. En sujetos normales la calciuria aumenta 40 mg/2,3g de sodio ingerido y 1 mg/1g de proteína dietaria (17, 18). Respecto a los valores de ingesta diaria recomendada por GAPA (12) en relación a las kilocalorías ingeridas, se observó en los VRDA un consumo 6% mayor de proteínas, una ingesta de calcio 36,7% menor y 15,4% menor de hidratos de carbono. Descartando la potencial influencia del IMC, se podría atribuir a que los hábitos alimenticios de la MR contienen menos nutrientes que incrementan la calciuria respecto a las poblaciones de China, o aquella donde los define Tietz (13), siendo a su vez mayor la ingesta de estos nutrientes respecto a los de la población definida por EAU (16) o Pak (15).

#### Natriuria

La natriuria está determinada por la ingesta diaria de sodio. El LSR hallado fue 309 mEq/24h (rango: 287-315 IC<sub>90%</sub>). En la tabla 7 se observa que este valor es superior al establecido por la mayoría de los autores comparados.

El valor habitualmente informado por los laboratorios como límite diagnóstico es el establecido por Pak (15), que es 35% menor al definido en este trabajo, encontrando hipernatriuria del 24% en los VE frente al 6% con el valor en discusión.

Mai (14), diferenció los límites según sexo, siendo el valor para mujeres mayor al de todas las referencias comparadas y 28% mayor al propio. No se encontraron mujeres en los VE que superasen dicho valor, y 2 de 5 hombres superaron el LSR-H (40%). El valor estipulado por Tietz (13) para mujeres cae dentro del IC<sub>90%</sub> del valor hallado en Santa Fe.

Los LSR de sodio y calcio en este trabajo son mayores que los límites de Pak (15) y menores a los de Mai (14) para mujeres, lo que se podría explicar por la mayor excreción de calcio producido por la mayor ingesta de sodio en las MR. No se cumple esta relación comparando con los valores de Tietz (13) o Mai (14) para hombres. Curcio et al (19), aplicando la guía C28-A3 del CLSI, 2008, establecieron el IR en una muestra de 234 personas (H: edad 47 años, IMC 26 kg/m<sup>2</sup>, diuresis 2.040 mL/2m<sup>2</sup>; M: edad 43 años, IMC 23,3 kg/m<sup>2</sup>, diuresis 2.205 mL/24h), caucásicos, habitantes de Zurich, Suiza. El LSR fue 17% inferior a este estudio, encontrando un 15% de hipernatriuria en los VE. En la composición de su MR había hipertensos H:37%-M:15%, diabéticos H:8%-M:5%, personas medicadas en forma regular H:22%-M:23%. Estas situaciones clínicas pueden

Tabla 7.

*Intervalos de referencias para sodio en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hipernatriuria según el valor de corte en VE.*

Referencias para Sodio	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mEq/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hipernatriuria (%) <sup>b</sup>
Tietz (13)	s/r <sup>c</sup>	H <sup>d</sup> : 40-220 (n= s/r <sup>c</sup> ) M <sup>e</sup> : 27-287 (n= s/r <sup>c</sup> )	80% 4%
Mai (14)	Han, China	H <sup>d</sup> 67,3-289 (n= 132) M <sup>e</sup> 72-397 (n= 123)	40% 0 %
Pak (15)	Dallas, USA	200 (n= s/r <sup>c</sup> )	24%
Curcio (19)	Zurich, Suiza	43-257 (n=235)	15%
Bingham (20)	Cambridge, UK	67-268 (n=122)	15%
IR propio	Santa Fe, Argentina	65-309 (n=122)	6%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

estar afectando los IR estimados, siendo éste uno de los motivos por el cual se presentan diferencias con los límites que se están evaluando. Curhan (10), observó que la natriuria no se ve afectada por la edad, sí por el sexo, siendo en hombres mayor que en mujeres (independientemente del IMC), situación que se presenta a la inversa en los IR dados por Mai (14) y por Tietz (13). Bingham et al. (20), determinaron los IR en una muestra de 122 personas, edad 25-44 años, diuresis media 1.546 ( $\pm 657$ ) mL/24h, de Cambridge (Inglaterra). El porcentaje de hipernatriuria en los VE para el LSR que hallaron coincide con el de Curcio (19). En dicha muestra un alto porcentaje de individuos tomaban medicación crónica. Mc Carron et al. (21) determinaron la ingesta de sodio a través del sodio urinario excretado en 24 h. El trabajo fue realizado a lo largo de 5 décadas (1.957-2.010), en 45 países, 190 sitios de muestreo distintos, incluyó la recolección de O24 de 69.011 personas. El valor promedio y

DS de sodio en O24 fue 159,4 ( $\pm 22,3$ ) mmol/24h y el rango 114- 210 mmol/24h, correspondiendo a una ingesta estimada media de sodio de 3,7 g Na/día (rango 2,6-4,8 gNa/día). Respecto a esta natriuria media, la MR estudiada fue 6,6% superior, encontrándose dentro del rango de aquel estudio. La ingesta de sodio en la MR es superior a todos los autores comparados, esto no se refleja en la excreción de calcio, tampoco en el estudio de Mai (14) para hombres. Por las características del muestreo realizado por Mc Carron (21) los valores hallados representan sustanciales variaciones de ingesta alimentaria que ocurren en el tiempo y el diverso origen étnico de 45 sociedades diferentes. La ingesta de sodio hallada en dicho trabajo supera los valores recomendados por la OMS (22) como ingesta saludable de sodio de 2 g Na/día correspondiente a 87 mEq/día. En la tabla 8 se observa la natriuria media de 24h y la ingesta estimada de sodio a partir de dicho valor según los distintos trabajos.

Tabla 8.

*Natriuria media de O24 e ingesta diaria estimada de sodio según diferentes autores y valores propios*

	Mc Carron (21)	Curcio (19)	Bingham (20)	Mai (14)	Valores propios
Natriuria				M: 166,5	
media (mEq/24h)	159,4	135	151	H: 144,5	170
Ingesta media					
diaria de sodio	3,7	3,1	3,5	M: 3,8	3,9
(g Na/día)				H: 3,3	

Nota. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 9.

*Intervalos de referencias para potasio en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hipokaliuria según el valor de corte en VE.*

Referencias para Potasio	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mEq/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hipokaliuria (%) <sup>b</sup>
Mai (14)	Han, China	H <sup>d</sup> :15,2-91,8 (n= 132) M <sup>e</sup> :19,4-82,4 (n= 123)	0% 9%
Tietz (13)	s/r <sup>c</sup>	25-125 (n= s/r <sup>c</sup> )	12%
Bingham (20)	Cambridge, UK	34-126(n=122)	32%
Curcio (19)	Zurich, Suiza	32-121 (n=235)	32%
IR propio	Santa Fe, Argentina	19-82 (n=124)	9%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

### Kaliuria

En la tabla 9 se presenta el LIR hallado para kaliuria de 19 mEq/24h (rango: 12-21 IC<sub>90%</sub>), junto al de cuatro autores más. Es inferior al de tres de ellos, encontrando en la muestra VE porcentajes de hipokaliuria del 12% según Tietz (13), según Curcio (19) y Bingham (20) el 32% frente al 9% con el límite propio. Los límites hallados por Mai (14), se encuentran dentro del IC<sub>90%</sub> del presente trabajo, sin embargo, en el caso de los hombres es 20% menor, el de mujeres es similar al de esta MR.

Curhan (10) observó menor excreción de potasio diaria en mujeres respecto a hombres, y a su vez, en las más jóvenes, niveles inferiores a las de mayor edad sugiriendo que la excreción del potasio dependería de la edad y sexo. Esa diferencia según sexo no se expresa en el estudio de Mai (14). La MR de este estudio tiene edad promedio menor (25 años) a la de los estudios de Curcio (19) (H 47 años, M 43 años), Bingham (20) (25-44 años) lo que podría ser una de las causas del menor límite encontrado de kaliuria.

Los valores más bajos de excreción de potasio se podrían deber a una ingesta pobre en este mineral. Se observó en los VRDA 49,3% menos de ingesta de potasio a la recomendada. Lo hallado en esta muestra en relación a los hábitos alimentarios, tiene correspondencia con lo observado en la población de mujeres adultas en Argentina ya que el de consumo de frutas y verduras (alimentos ricos en potasio), no alcanza la cantidad de porciones diarias recomendadas (12).

### Magnesiuria

El magnesio tiene un efecto inhibitor en la formación de cálculos renales ya que acompleja el oxalato en el tracto gastrointestinal reduciendo la absorción del oxalato de la dieta. Además en orina disminuye la nucleación y crecimiento de cristales de oxalato de calcio porque compite con este catión en su unión al oxalato formando una sal altamente soluble; también incrementa la excreción de citrato inhibiendo su reabsorción tubular (23).

En la tabla 10 se observa que el LIR hallado es de 26 mg/24h (rango: 23-32 IC<sub>90%</sub>), inferior al de otras referencias bibliográficas. Sólo Mai (14) obtiene para mujeres un LIR 16% más bajo al del presente trabajo. Es notable la diferencia con el valor de corte del fabricante del reactivo comercial, según este límite se presenta un 44% de hipomagnesiuria en los VE, al igual que con los valores de Pak (15) y EAU (16).

Djurhuus et al. (24) realizaron un estudio sobre la variabilidad biológica del magnesio en suero y

orina, determinaron el IR en 60 hombres sanos, edad promedio 31 años (rango: 20-54), residentes en Dinamarca. Encontraron el LIR de 52,6 mg/24h, media de 102 mg/24h. El valor medio y DS de magnesio obtenido en la MR fue de 86,4 (±33,8) mg/24h, la media en el grupo de Mai fue H: 72,4 mg/24h; M: 86 mg/24h. Curhan (10) y Mai (14) encontraron diferencias en la excreción de magnesio según sexo. Curhan (10) además no observó variación en mujeres de distinta edad.

Si bien se asocia al magnesio como inhibidor de cálculos de oxalato de calcio, hay estudios que son contradictorios al respecto. Hay quienes postulan que no sería la hipomagnesiuria en sí el factor determinante de la formación de dicho cálculo sino más bien la relación Ca/Mg >2 (25). Si bien el LIR de magnesiuria encontrado es menor a las referencias comparadas, se corrobora que el cociente Ca/Mg en la MR es 1,6 ±0,8, menor al límite establecido para dicha relación como parámetro de meta-estabilidad cristalina en la orina.

El magnesio es aportado por semillas, nueces, cereales integrales y vegetales verdes. Como se vio para el potasio, dentro de los hábitos alimenticios del grupo no son frecuentes las ingestas de estos alimentos.

### Citraturia

El citrato es un potente inhibidor de los cálculos de calcio, forma un complejo soluble con este catión, además impide la nucleación, agregación y crecimiento de los cristales (17). El LIR hallado es 142 mg/24h (rango:75-180 IC<sub>90%</sub>). En la tabla 11 se observan los distintos límites comparados.

El límite es coincidente con el valor establecido por el fabricante del reactivo comercial. Es mayor la diferencia con los descritos por Pak (15) y EAU (16) motivo por el cual se encuentra elevado porcentaje de hipocitratura en los VE, en caso de usar estos límites en nuestro medio llevarían a un sobrediagnóstico de hipocitraturias. Curhan (10) observó que la citraturia no variaba con la edad ni sexo, por lo que se podrían descartar estos factores en las diferencias halladas con los distintos autores.

La excreción de citrato se encuentra vinculada a factores dietarios. Dietas ricas en proteínas de origen animal disminuyen su excreción para compensar la carga ácida que determinan las mismas, al igual que aquellas con escasa fuente de álcalis como los vegetales y frutas, o alta ingesta de sodio. Por el contrario, alimentos ricos en potasio y magnesio incrementan la citraturia. En los hábitos alimenticios de los VRDA, se observa una dieta con bajo contenido

de potasio, alta en sodio y proteínas; se podría decir que la conjunción de estos factores explicarían este límite de citrato más bajo en coincidencia con los LIR de potasio y magnesio más bajos y LSR de sodio más elevado. Mai (14), halló un LIR extremadamente bajo de citruria tanto para mujeres como para hombres siendo un 67% y 70% más bajo respecto al valor de este trabajo. Los autores adjudican estos valores al cambio en los hábitos alimenticios de la población china como resultado del desarrollo económico, con consecuente aumento del consumo de carne y disminución de verduras. Este criterio también podría explicar los límites más elevados de calciuria y uricosuria obtenidos por Mai (14).

### Oxaluria

El oxalato de calcio es el principal componente de la mayoría de los cálculos. El oxalato endógeno proviene del metabolismo de la glicina y el ácido ascórbico (17). El LSR hallado es 30 mg/24h (rango: 24-35 IC<sub>90%</sub>) y se compara con otros cuatro autores en la tabla 12.

El límite hallado en la MR, preponderantemente mujeres, es coincidente con el del fabricante del reactivo comercial (M). En el caso de utilizar los valores de corte de Pak (15) o de la EAU (16) la hiperoxaluria se estaría subdiagnosticando en nuestra población.

Curhan (10) observó que el oxalato en orina no varió entre NHS I y NHS II, no afectando la edad en las mujeres, pero sí varió por sexo siendo mayor en hombres con independencia del IMC. En coincidencia con Curhan (10), Wilson et al.

(26) evaluaron la oxaluria en 99 personas sanas con edades comprendidas entre 23 y 70 años, encontrando que la excreción de oxalato no se modifica. Según estos estudios, las diferencias halladas entre los distintos límites podría descartarse que se deban a diferencias etarias.

La relación de la dieta con la oxaluria depende del tipo de alimento y la combinación de ellos en la misma comida. Si se combinan en la misma ingesta en proporciones equilibradas alimentos ricos en oxalato (espinaca, acelga, berenjena, coliflor, apio) con lácteos, se formará oxalato de calcio en la luz intestinal que se excreta por las heces, disminuyendo su absorción.

### Uricosuria

Los cálculos compuestos por ácido úrico también son frecuentes y muchas veces en composición mixta junto a oxalato de calcio. Spivacow et al. (6), en un estudio realizado en Argentina, concluyeron que la hiperuricosuria simple es la segunda causa más frecuente de formación de cálculos. Curhan et al. (27) no verificó esto como tampoco la asociación entre hiperuricosuria y cálculos de oxalato de calcio. Nuestro país tiene una tradición de una alta ingesta de proteínas de origen animal, en particular de carnes rojas, por ello los valores de ácido úrico en orina tienden a ser más altos que para otras poblaciones. Los VRDA mostraron una ingesta de proteínas 6% superior en relación a lo recomendado por GAPA (12).

En la tabla 13 se presenta el LSR hallado para uricosuria 825 mg/24h (rango: 750-890 IC<sub>90%</sub>) junto al de otros autores.

Tabla 10.

*Intervalos de referencias para magnesio en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hipomagnesiuria según el valor de corte en VE*

Referencias para Magnesio	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mg/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hipomagnesiuria (%) <sup>b</sup>
Mai (14)	Han, China	H <sup>d</sup> 34,3-208 (n= 132) M <sup>e</sup> 21,9-164 (n= 123)	0% 3%
Fabricante: Tietz (13)	s/r <sup>c</sup>	72,9-121,5 (n= s/r <sup>c</sup> )	44%
Pak (15)	Dallas, USA	70 (n= s/r <sup>c</sup> )	44%
Djurhuus (24)	Dinamarca	H <sup>d</sup> 52,6-199 (n=60)	23%
EAU (16)	s/r <sup>c</sup>	72,9 (n= s/r <sup>c</sup> )	44%
IR propios	Santa Fe, Argentina	26-168 (n=123)	9%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 11.

*Intervalos de referencias para citrato en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hipocitraturia según el valor de corte en VE.*

Referencias para Citrato	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mg/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hipocitraturia (%) <sup>b</sup>
Mai (14)	Han, China	H <sup>d</sup> 40-741 (n=132) M <sup>e</sup> 47-1.058 (n= 123)	0%
Fabricante (s/r <sup>c</sup> )	s/r <sup>c</sup>	140- 900 (n= s/r <sup>c</sup> )	6%
Curcio (19)	Zurich, Suiza	189 -1.228 (n=235)	15%
EAU (16)	s/r <sup>c</sup>	472 (n= s/r <sup>c</sup> )	71%
Pak (15)	Dallas, USA	320 (n= s/r <sup>c</sup> )	41%
IR propio	Santa Fe, Argentina	142-882 (n=122)	6%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 12.

*Intervalos de referencias para oxalato en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hiperoxaluria según el valor de corte en VE.*

Referencias para Oxalato	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mg/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hiperoxaluria (%) <sup>b</sup>
Mai (14)	Han, China	H <sup>d</sup> : 6,2-51(n=132) M <sup>e</sup> : 3,5-52 (n= 123)	0%
Fabricante (s/r <sup>c</sup> )	s/r <sup>c</sup>	H <sup>d</sup> : 7-44 (n=s/r <sup>c</sup> ) M <sup>e</sup> : 4-31 (n=S/r <sup>c</sup> )	0%
EAU (16)	s/r <sup>c</sup>	44 (n= s/r <sup>c</sup> )	3%
Pak (15)	Dallas, Texas	45 (n= s/r <sup>c</sup> )	3%
IR propio	Santa Fe, Argentina	1,6-30 (n=125)	9%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Los valores de corte del fabricante del reactivo (13) y Pak (15) se encuentran 9% y 5,4% por debajo del límite hallado respectivamente. El LSR tomado por la EAU (16) para hombres es muy similar al hallado, sin embargo para mujeres es un 19,5% menor. Estos resultados se correlacionan con los valores más bajos encontrados para citrato que las referencias de Pak (15) y AEU (16). Curhan (10) informa que la excreción urinaria de calcio, oxalato y ácido úrico son dependientes del IMC, esto justificaría las diferencias encontradas en las distintas referencias bibliográficas. Ajustando por IMC, la

uricosuria fue mayor en hombres y además en las mujeres controles más jóvenes (NHS I) fue más alto que en las mayores (NHS II). Esto último no justificaría los valores menores hallados en la MR con edad promedio menor a las poblaciones de Han y Cambridge estudiadas por Mai (14) y Bingham (20) respectivamente.

#### Amoniuria

El incremento en la excreción urinaria de amonio contribuye a la formación de cálculos de estruvita y urato ácido de amonio. En los pacientes con litiasis úrica idiopática se observa

Tabla 13.

*Intervalos de referencias para ácido úrico en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hiperuricosuria según el valor de corte en VE.*

Referencias para Ácido úrico	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mg/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hiperuricosuria (%) <sup>b</sup>
Bingham (20)	Cambridge, UK	282-880 (n=122)	6%
Mai (14)	Han, China	H <sup>d</sup> : 234-956 (n= 132) M <sup>e</sup> : 239-898 (n= 123)	20% 3%
Pak (15)	Dallas, USA	780 (n= s/r <sup>c</sup> )	9%
Fabricante: Tietz (13)	s/r <sup>c</sup>	250-750 (n= s/r <sup>c</sup> )	9%
EAU (16)	s/r <sup>c</sup>	H <sup>d</sup> : 830 (n= s/r <sup>c</sup> ) M <sup>e</sup> : 664 (n= s/r <sup>c</sup> )	20% 7%
IR propios	Santa Fe, Argentina	98-825 (n=125)	6%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 14.

*Intervalos de referencias para amonio en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hiperamoniuria según el valor de corte en VE.*

Referencias para Amonio	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mg/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hiperamoniuria (%) <sup>b</sup>
Tietz (13)	s/r <sup>c</sup>	1.500 (n= s/r <sup>c</sup> )	0%
EAU (16)	s/r <sup>c</sup>	900 (n= s/r <sup>c</sup> )	3%
IR propio	Santa Fe, Argentina	180-843 mg N <sub>2</sub> /24h (n=124)	3%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

menor excreción de amonio (17), mientras que en aquellos con infecciones urinarias de repetición por gérmenes ureolíticos es frecuente el incremento de amonio en la orina, el pH urinario alcalino y la formación de cálculos de estruvita.

En la tabla 14 se presenta el LSR encontrado para el amonio 843 mgN<sub>2</sub>/24h (rango: 808-923 IC<sub>90%</sub>) junto al de otros dos autores. Pak (15) no lo incluye dentro de los límites de referencia, sí lo hace la EAU (16) estableciendo un LSR similar al hallado, mientras que Tietz (13) establece un límite muy superior llevando a un subdiagnóstico de esta alteración.

### Sulfaturia

El incremento en la excreción urinaria de sulfato contribuye a la formación de cálculos cálcicos. En la tabla 15 se presenta el LSR hallado para sulfaturia es de 31 mmol/24h (rango: 28-34 IC<sub>90%</sub>) junto al de Pak (15).

### Fosfaturia

En la tabla 16 se presenta el LSR hallado para fosfaturia 1.060 mg/24h (rango: 988 - 1151 IC<sub>90%</sub>), se compara con los valores del fabricante del reactivo, Pak (15) y EAU (16), ninguno de ellos diferencia según sexo, mientras que Mai (14) sí lo hace. Los valores establecidos por Tietz (13)

son para una dieta sin restricciones, en forma similar a la MR. Los otros dos autores no aclaran este punto. No existen mayores diferencias entre los límites propios hallados y los de Pak (15) o la EAU (16), sí la diferencia es mayor con los establecidos por el fabricante los cuales son un 23% superior, obteniendo con este límite un 3 % de hipersulfaturia en los VE frente al 6% hallado utilizando los otros límites. Según el valor del fabricante se estaría subdiagnosticando esta alteración en la muestra estudiada, y según los valores en la población de Han se sobrediagnosticarían.

Este grupo de trabajo realizó una publicación con resultados preliminares de los mismos analitos a excepción de amonio y potasio. La MR fue de similares características a la presente, 69 voluntarios sanos, edad 19-31 años, IMC promedio 22,2 kg/m<sup>2</sup>. Con excepción de los límites de interés clínicos hallados en ese momento para uricosuria (782 mg/24h) y citraturia (113 mg/24h), todos los demás son similares a los de la MR actual (28). Se hallaron los IR de diez analitos en O24. Los IR comparados con la bibliografía mostraron

coincidencias para algunos analitos y para otros diferencias. Adoptar IR establecidos para otras poblaciones, incluidos los de los fabricantes de los reactivos comerciales, conducen a un diagnóstico que puede no ser acorde a la situación clínica del paciente. Se considera que los resultados serán un aporte al estado del arte del tema, ya que regionalmente no existen publicaciones al respecto de otros autores. Se continuará el estudio validando clínicamente estos resultados a través de las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). De igual manera, se evaluará el índice de individualidad de cada analito para establecer si el IR hallado sirve con fines comparativos de un valor observado en cualquier paciente, o si la amplitud del intervalo enmascara los incrementos en un individuo.

#### AGRADECIMIENTOS

A los alumnos de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral de Santa Fe que participaron voluntariamente del estudio.

Tabla 15.

*Intervalos de referencias para sulfato en O24 según Pak y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hipersulfaturia según el valor de corte en VE.*

Referencias para Sulfato	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mmol/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hipersulfaturia (%) <sup>b</sup>
Pak (15)	Dallas, USA	30 (n= s/r <sup>c</sup> )	12%
IR propio	Santa Fe, Argentina	2-31 (n=125)	9%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

Tabla 16

*Intervalos de referencias para fósforo en O24 según distintos autores y el obtenido en el estudio. Porcentaje de hiperfosfaturia según el valor de corte en VE*

Referencias para Fósforo	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia mg/24h (nMR <sup>a</sup> )	Hiperfosfaturia (%) <sup>b</sup>
Mai (14)	Han, China	H <sup>d</sup> : 182-980 (n= 132) M <sup>e</sup> : 187-968 (n= 123)	80% 14%
Fabricante: Tietz (13)	s/r <sup>c</sup>	400-1.300 (n= s/r <sup>c</sup> )	3%
EAU (16)	s/r <sup>c</sup>	1.085 (n= s/r <sup>c</sup> )	6%
Pak (15)	Dallas, USA	1.100 (n= s/r <sup>c</sup> )	6%
IR propio	Santa Fe, Argentina	268-1.060 (n=124)	6%

Nota. <sup>a</sup> Número de sujetos de la muestra de referencia, <sup>b</sup> porcentaje de la muestra excluida de la de referencia, <sup>c</sup> sin referencia, <sup>d</sup> hombre, <sup>e</sup> mujer. Fuente: Elaboración a partir de datos propios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhuo D, Li M, Cheng L, Zhang J, Huang H, Yao Y. A Study of Diet and Lifestyle and the Risk of Urolithiasis in 1,519 Patients in Southern China. *Med Sci Monit.* 2019; 25:4217-24.
2. Wróbel G, Kuder T. The role of selected environmental factors and the type of work performed on the development of urolithiasis- a review paper. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019; 32(6):761-75.
3. Prochaska ML, Taylor EN, Curhan GC. Insights Into Nephrolithiasis From the Nurses' Health Studies. *Am J Public Health.* 2016; 106(9):1638-43.
4. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017; 35(9):1301-20.
5. Pinduli I, Spivacow R, del Valle E, Vidal S, Negri AL, Previgliano H, et al. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina. *Urol Res.* 2006; 34(1):8-11.
6. Spivacow FR, del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. *Urolithiasis.* 2015; 43(4):323-30.
7. D'Costa MR, Pais VM, Rule AD. Leave no stone unturned: defining recurrence in kidney stone formers. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019; 28(2):148-53.
8. Raheem O, Khandwala Y, Sur R, Ghani K, Denstedt J. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. *European Urology Focus* 3. 2017; 18-26.
9. Añazco Aguirre LA. Actualizaciones en el manejo terapéutico de la urolitiasis. Exámen complejo. Machala, Ecuador: Universidad Técnica de Machala; 2020. 27 pp.
10. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney International.* 2001; 59(6):2290-8.
11. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. p. 1-72.
12. Ministerio de Salud de la Nación. Guías Alimentarias para la Población Argentina GAPA. Buenos Aires; 2016. p. 1-262.
13. Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests. Fourth Edition. St. Louis: Saunders/ Elsevier; 2006. p. 1798.
14. Mai Z, Li X, Cui Z, Wu W, Liu Y, Ou L, et al. Reference intervals for stone risk factors in 24-h urine among healthy adults of the Han population in China. *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56(4):642-8.
15. Pak CY, Skurla C, Harvey J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J Urol.* 1985; 134(5):867-70.
16. Türk C, Skolarikos A, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Thomas K. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2019.
17. Sánchez A, Sarano D, del Valle E. Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico. *Actual. Osteol.* 2011; 7(3):195-234.
18. Negri AL, Spivacow FR, del Valle EE. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal bases fisiopatológicas. *Medicina.* 2013; 73(3):267-71.
19. Curcio R, Stettler H, Suter PM, Aksözen JB, Saleh L, Spanaus K, et al. Reference intervals for 24 laboratory parameters determined in 24-hour urine collections. *Clin Chem Lab Med.* 2016; 54(1):105-16.
20. Bingham SA, Williams R, Cole TJ, Price CP, Cummings JH. Reference values for analytes of 24-h urine collections known to be complete. *Ann Clin Biochem.* 1988; 25(6):610-9.
21. McCarron DA, Kazaks AG, Geerling JC, Stern JS, Graudal NA. Normal range of human dietary sodium intake: a perspective based on 24-hour urinary sodium excretion worldwide. *Am J Hypertens.* 2013; 26(10):1218-23.
22. Organización Mundial de la Salud. Directrices: ingesta de sodio en adultos y niños: resumen. 2013. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85224>
23. Siener R. Dietary Factors. En: Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP, editors. Urinary tract stone disease. London: Springer; 2011. p. 113-24.
24. Djurhuus MS, Gram J, Petersen PH, Klitgaard NA, Bollerslev J, Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995; 55(6):549-58.
25. Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellström B, Ljunghall S, Wikström B. Biochemical and Clinical Effects of the Prophylactic Treatment of Renal Calcium Stones with Magnesium Hydroxide. *J Urol.* 1980; 124(6):770-4.
26. Wilson DM, Liedtke RR. Modified enzyme-based colorimetric assay of urinary and plasma oxalate with improved sensitivity and no ascorbate interference: reference values and sample handling procedures. *Clin Chem.* 1991; 37(7):1229-35.
27. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008; 73(4):489-96.
28. Fernández V, Sobrero MS, Brissón C, et al. Valores de referencia de oxalato, calcio, citrato, ácido úrico, fósforo, magnesio, sulfato y sodio urinarios en alumnos de la carrera de Bioquímica de la Universidad Nacional del Litoral, Argentina. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2017; 37(3):146-56.

# CONCORDANCIA ENTRE TIRA REACTIVA, ASPECTO FÍSICO Y MICROSCOPIA DEL SEDIMENTO EN ORINAS DE ESTUDIANTES: IMPLICANCIAS PARA LA SALUD

## AUTORES

Cecilia Brissón, Susana Denner, Verónica Cuestas, Verónica Fernández, Priscila Prono Minella, Rosina Bonifacino Belzarena, Vanesa Colussi, Silvia Marsili, María Eugenia Brissón, Cristhian Broguet.

## CORRESPONDIENTE AL AUTOR

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas.  
Universidad Nacional del Litoral.  
Ciudad Universitaria.  
Santa Fe. Argentina.  
CC 242. CPA S3000ZAA.  
e-mail: cmbrissons@gmail.com

## PALABRAS CLAVE

Keywords

Análisis de orina – tira reactiva para orina – examen físico de la orina – microscopía del sedimento urinario – enfermedad renal crónica.

Urinalysis – urine dipstick – urine physical examination – urine microscopy – chronic kidney disease.

## TÍTULO

Title

Concordancia entre tira reactiva, aspecto físico y microscopía del sedimento en orinas de estudiantes: implicancias para la salud.

Concordance between dipstick, physical appearance and microscopy of the sediment in the urine of students: implications for health.

## RESUMEN

Summary

**Introducción:** Algunas guías clínicas recomiendan realizar el análisis microscópico del sedimento urinario (AMSU) a solicitud del médico, en situaciones particulares o si la orina muestra alteraciones en el examen físico (EF) y/o en la tira reactiva (TR). Para verificar si todas las partes del análisis son necesarias se propuso evaluar: a) concordancia EF+TR vs. AMSU y TR vs. AMSU y b) riesgo para la salud al excluir el AMSU si EF es normal y/o TR negativa para proteínas, esterasa leucocitaria, hemoglobina y/o nitritos.

**Material y métodos:** Estudio analítico. Muestra: 217 muestras de orinas, de la primera micción matutina. Participantes: estudiantes voluntarios, rango etario entre 18-38 años. Estudio aprobado por Comité de Ética institucional. TR Multistix, procedimiento de lectura manual. AMSU: procedimiento estandarizado, microscopía manual. Concordancia: índice Kappa. Programas: Microsoft Excel, MedCalc software.

**Resultados:** El 10,6% de las orinas presentó AMSU alterado (leucocitos, eritrocitos, cristales, gérmenes, cuerpos ovales grasos, cilindros) con EF+TR normal y 27,7% AMSU normal con TR y/o EF anormal. Kappa: 0,252 (IC95% 0,131-0,372), leve-aceptable; 19,4% presentaron AMSU alterado (a los hallazgos anteriores se adicionan hematíes dismórficos, células tubulares renales, otros cilindros) con TR normal; 11,5% TR alterada con AMSU normal. Kappa: 0,311 (IC95% 0,181-0,441), leve-moderado.

**Discusión:** No se halló buena concordancia entre metodologías. El AMSU mostró alteraciones con potenciales implicancias para la salud renal que no serían detectadas siguiendo las guías. Todas las partes del análisis de orina son importantes, ninguna es suprimible: detectan distintas manifestaciones de daño renal, evalúan distintos componentes o lo hacen con diferente sensibilidad e interferentes.

**Introduction:** Some clinical guidelines recommend performing urinary sediment microscopic analysis (USMA) at the request of the doctor, in special occasions or when urine shows alterations at physical examination (PE) and/or on urine dipstick (UD). To verify whether all the parts of the analysis are necessary, an evaluation was performed a) concordance between PE+US vs. USMA and US vs. USMA and b) health risk by excluding the USMA whether PE is normal and/or US is negative for proteins, leukocytosterase, hemoglobin and/or nitrites.

**Methods and materials:** Analytical study. Sample: 217 urine samples, from the first morning urination. Participants: student volunteers, age range 18-38 years. Study approved by the Institutional Ethics Committee. UD Multistix, manual reading procedure. USMA: standardized procedure, manual microscopy. Concordance: Kappa index. Program: Microsoft Excel, MedCalc software.

**Results:** 10.6% of the urines had altered USMA (leukocytes, erythrocytes, crystals, germs, oval fatty bodies, casts) with normal PE+UD and 27.7% of them had normal USMA with UD and/or abnormal PE. Kappa: 0.252 (95% CI 0.131-0.372), mild-acceptable; 19.4% presented altered USMA (dysmorphic red cells, renal tubular cells, other cylinders were added to the previous findings) with normal TR; 11.5% altered TR with normal AMSU. Kappa: 0.311 (95% CI 0.181-0.441), mild-moderate.

**Discussion:** No good agreement between methodologies was found. The USMA showed alterations with potential implications for kidney health that would not be detected following the guidelines. All parts of the urinalysis are important. None of them is suppressible. They detect different manifestations of kidney damage and evaluate different components or do so with different sensitivity and interference.

## INTRODUCCIÓN

En la República Argentina el análisis denominado "orina completa" está compuesto por el examen físico, el examen químico y la observación microscópica del sedimento de una muestra de orina. El nombre de este análisis no es universal ya que recibe otras denominaciones en diferentes países incluyendo las mismas partes. En esta comunicación utilizaremos el nombre oficial que recibe en nuestro país (1).

El análisis de orina completa es una de las determinaciones que se realizan con mayor frecuencia en los laboratorios de análisis clínicos,

cualquiera que sea su nivel de complejidad. Sin embargo, las características particulares de la muestra y el tiempo que insume el procesamiento que tiene impacto en la carga laboral del laboratorio, fundamentalmente en los que procesan muchos especímenes diarios, ha dado origen a la práctica de seleccionar algunas de las partes que componen el análisis. Así, la *European Urinalysis Guidelines* recomienda realizar el análisis microscópico del sedimento urinario (AMSU): si es solicitado por el médico, en situaciones especiales o cuando el examen físico (EF) muestra alteraciones de color y/o aspecto y/o la tira reactiva (TR) resulta positiva para proteínas, esterasa leucocitaria, hemoglobina y/o nitritos (2). Similarmente, la guía del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) indica que se debe realizar el AMSU en caso de que la orina tenga alteraciones en el aspecto físico, en el examen químico, si es requerido por el médico o en situaciones particulares (3). Un informe del *College of American Pathologists* (CAP) expresa que el urinalisis tradicional se compone de dos partes: la observación de la tira reactiva y la realización del AMSU pero que la mayoría de los laboratorios colegiados había desarrollado reglas para decidir cuándo hacer el AMSU (4) incluyendo en ellas el EF. Estudiaron 11.243 resultados de análisis de orina realizados en 88 centros para determinar la tasa de muestras en las que se realizó el AMSU, documentar cómo varias de las reglas o criterios adoptados para hacer o no el estudio microscópico influyeron en esta tasa y determinar si se obtuvo información nueva con la realización del AMSU. Su recomendación final fue similar a la de la guía europea: se debe considerar el AMSU ante una apariencia macroscópica anormal, la solicitud del médico y/o un resultado anormal de la tira reactiva. El estudio también halló que el uso de equipos microscópicos automatizados para orina disminuyó la cantidad de AMSU manuales realizados como confirmación pero, que de todas formas, la observación manual arrojó nueva información a la obtenida por la TR o por el informe microscópico automatizado.

Miler y Nikolac (5) publicaron un trabajo sobre 2.997 muestras de orina donde concluyen que la seguridad del paciente no está comprometida utilizando las recomendaciones de la guía europea, disminuyendo la carga laboral del AMSU. En contraste, Pessoa Nóbrega y col., en Brasil, concluyen a partir de su estudio que, a diferencia de otros países que adoptan el uso selectivo del AMSU, el valor de los cambios encontrados en las muestras de orina con análisis fisicoquímico normal es relevante y expone la necesidad de realizar este paso en el examen de orina de rutina en su país (6).

Nuestra línea de investigación tiene como objeto de estudio la enfermedad renal crónica (ERC) en sus estadios tempranos y su objetivo principal es evaluar su prevalencia en jóvenes. Para el diagnóstico de ERC en sus etapas iniciales es preciso detectar marcadores de daño renal persistentes durante más de 3 meses y es fundamental el estudio de la orina completa (7). En el desarrollo del mismo se encontraron casos con hallazgos discordantes en el EF, la TR y/o el AMSU en alguna etapa del seguimiento de individuos que mostraron cronicidad o debido sólo a la presencia transitoria de marcadores de daño renal. Dada la controversia existente, a la que se suma la falta de un criterio uniforme de estandarización y de valores de corte para diferenciar valores normales de patológicos, nos propusimos verificar si todas las etapas del análisis de orina completa son necesarias o se puede prescindir de alguna de ellas en determinadas circunstancias. En total fueron analizadas 217 orinas de estudiantes universitarios para evaluar: a) la concordancia entre EF+TR vs. AMSU y TR vs. AMSU y b) el riesgo para la salud al excluir el AMSU si el color y el aspecto de la muestra son normales y/o la TR es negativa para los parámetros: proteínas, esterasa leucocitaria, hemoglobina y/o nitritos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico de corte transversal. Participaron 170 estudiantes voluntarios de las carreras de Bioquímica y de Licenciatura en Nutrición de la Universidad Nacional del Litoral (UNL), entre noviembre de 2014 y febrero de 2020. Todos ambulatorios. Con edades comprendidas entre 18 y 38 años. Por protocolo del proyecto en que se enmarca este estudio no se aceptaron embarazadas, amputados ni afectados por enfermedades consuntivas o patologías agudas o en tratamiento con diuréticos. A los estudiantes que presentaron proteinuria o alteraciones en el AMSU se les repitió la determinación pasados 3 meses para confirmar cronicidad. La muestra quedó conformada por 217 orinas de primera micción matutina. Fueron procesadas en un período no mayor de 2 h de haber sido emitidas. Se emplearon tiras reactivas Multistix, con procedimiento de lectura manual. El sedimento se procesó de forma estandarizada según el protocolo del proyecto de investigación: volumen de orina examinado: 12 mL; tiempo de centrifugación: 5 min, fuerza centrífuga relativa: 400 g; factor de concentración del sedimento: 20; se examinó una alícuota de 20 µL en un área de 18mm x 18mm. De acuerdo a las guías el EF se consideró alterado cuando el color no era amarillo y/o el aspecto no era límpido, y la TR alterada cuando fue positiva para los parámetros:

proteínas, esterasa leucocitaria, hemoglobina y/o nitritos. El AMSU se consideró alterado cuando se hallaron: más de 2 hematíes/campo de 400 x; 5 o más leucocitos/campo de 400 x; más de 1 cilindro hialino/10 campos de 400x; otros cilindros; piocitos; células tubulares renales; cuerpos ovals grasos; cristales; levaduras; parásitos; más de 10 gérmenes/campo de 400x. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Asesor de Ética y Seguridad de la Investigación de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la UNL, incluyó consentimiento informado y cuestionario sobre datos de historia clínica del estudiante y su familia además de sus hábitos de vida.

Estadística: la concordancia de EF+TR y TR con el AMSU se evaluó mediante el índice Kappa con valoración de Landis y Koch, Tabla 1 (8). Programas estadísticos: Microsoft Excel, MedCalc statistical software versión libre.

## RESULTADOS

Sobre el total de orinas analizadas (217) se hallaron alteraciones del EF en 88 muestras (40,6%), de los analitos seleccionados de la TR en 64 muestras (29,5%) y del AMSU en 81 especímenes (37,4%).

Al analizar EF+TR vs. AMSU se hallaron 81 muestras de orina con AMSU alterado y 118 con TR+EF alterado. En la Tabla 2 se observa la distribución de las muestras según normalidad y presencia de alteraciones al ser evaluadas por TR+EF y por AMSU.

El índice de concordancia Kappa fue 0,252 (IC95% 0,131 a 0,372), considerado leve a aceptable según Landis y Koch.

En la Tabla 3 se observan las alteraciones del AMSU halladas en orinas con EF+TR normal.

Los elementos se encontraron aislados o como combinaciones, las últimas incluyeron: leucocitos y hematíes// leucocitos, gérmenes y levaduras// gérmenes y cristales de oxalato de calcio// cuerpos ovals grasos, cilindros con inclusiones de células tubulares renales y grasa y cilindros granulados.

Comparando TR y AMSU, se hallaron 81 muestras con AMSU alterado y 64 con TR alterada. 25 orinas presentaron TR alterado con AMSU normal y 42 orinas tuvieron AMSU alterado con TR normal.

En la Tabla 4 se observa la distribución de las muestras de orina según resultaran normales o presentaran alteraciones al evaluarse por TR y por AMSU.

Tabla 1.  
Valoración del coeficiente Kappa.

Coeficiente Kappa	Fuerza de concordancia
0,00	Pobre
0,01 - 0,20	Leve
0,21 - 0,40	Aceptable
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Considerable
0,81 - 1,00	Casi perfecta

Fuente: Landis J, Koch G: The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33:159-74.

Tabla 2.  
Número y porcentaje de muestras de acuerdo a normalidad y presencia de alteraciones según AMSU y TR+EF (n=217).

TTR+EF	AMSU	
	Normal n(%)	Alterado n(%)
Normal n(%)	76 (35,0)	23 (10,6)
Alterado* n(%)	60 (27,7)	58 (26,7)

Nota. EF: examen físico; TR: tira reactiva; AMSU: análisis microscópico del sedimento urinario; \*color, aspecto, positividad para proteínas, esterasa leucocitaria, hemoglobina y/o nitritos en la TR.

Fuente: elaboración a partir de datos del proyecto.

Tabla 3.  
Tipo de alteración, número y frecuencia relativa porcentual halladas en el AMSU en muestras con EF+TR normal (n=23).

Alteración	n(%)
Cristales de oxalato de calcio	11 (47,8)
Leucocitos, 5-10/campo*	7 (30,4)
Gérmenes	6 (26,1)
Hematíes, 4-5/campo*	2 (8,7)
Leucocitos, 11-20/campo*	2 (8,7)
Cuerpos ovals grasos	2 (8,7)
Cilindros con inclusiones de células tubulares renales y grasa	1 (4,3)
Cilindros granulados	1 (4,3)
Cristales de ácido úrico	1 (4,3)
Levaduras	1 (4,3)

Nota. \*campo de 400x. Fuente: elaboración a partir de datos del proyecto.

El índice de concordancia Kappa fue 0,311 (IC95% 0,181 a 0,441), considerado leve a moderado según Landis y Koch. Se observa que la concordancia respecto a EF+TR vs. AMSU mejora levemente pero también aumenta a casi el doble el número de sedimentos urinarios alterados que no se hubieran analizado basándose en el resultado de la TR.

Los elementos mostrados en la Tabla 5 se hallaron como única alteración o en diferentes combinaciones: leucocitos y hematíes// leucocitos, gérmenes y levaduras// leucocitos, hematíes y cilindros hialinos// leucocitos y cristales de oxalato de calcio// gérmenes y cristales de oxalato de calcio// cuerpos ovals grasos, cilindros con inclusiones de células tubulares renales y grasa

Tabla 4.

*Número y porcentaje de muestras de acuerdo a normalidad y presencia de alteraciones según AMSU y TR (n=217).*

TR	AMSU	
	Normal n(%)	Alterado n(%)
Normal		
n(%)	111 (51,1)	42 (19,4)
Alterado*		
n(%)	25 (11,5)	39 (18,0)

Nota. TR: tira reactiva; AMSU: análisis microscópico del sedimento urinario; \*positividad para proteínas, esterasa leucocitaria, hemoglobina y/o nitritos en la TR. Fuente: elaboración a partir de datos del proyecto.

Tabla 5.

*Tipo de alteración, número y frecuencia relativa porcentual halladas en el AMSU en muestras con TR normal (n=42).*

Alteración	n(%)
Cristales de oxalato de calcio	18 (42,8)
Leucocitos, 5-10/campo*	12 (28,6)
Gérmenes	9 (21,4)
Leucocitos, 11-20/campo*	6 (14,3)
Hematíes, 3-5/campo*	5 (11,9)
Cuerpos ovals grasos	3 (7,14)
Hematíes dismórficos	1 (2,4)
Células tubulares renales	1 (2,4)
Cilindros hialinos	1 (2,4)
Cilindros granuloso	1 (2,4)
Cilindros con inclusiones de células tubulares renales y grasa	1 (2,4)
Cilindros con inclusiones eritrocitarias	1 (2,4)
Cristales de ácido úrico	1 (2,4)
Levaduras	1 (2,4)

Nota. \*campo de 400x.

Fuente: elaboración a partir de datos del proyecto.

y cilindros granuloso// cuerpos ovals grasos, hematíes dismórficos y cilindros con inclusiones eritrocitarias.

## DISCUSIÓN

En las 217 muestras analizadas se encontró una concordancia entre EF+TR y AMSU de leve a aceptable mientras que la hallada entre TR y AMSU es mejor pero no alcanza a ser buena.

Destacamos en esta instancia, la falta de un criterio común en el informe de la orina completa que se asocia a diferentes grados de sensibilidad para diferenciar normal de patológico y la necesidad de llegar a un consenso para estandarizar el procedimiento de este análisis. La discordancia EF+TR normal con AMSU alterado se presentó en 23 muestras (10,6%). Pessoa Nóbrega (6) halló esta discrepancia en el 8,5% de su muestra y las principales anormalidades que encontró, en orden de frecuencia, fueron leucocitos, cristales y bacterias. Miler (5), usando otros valores de corte para diferenciar normal de alterado, halló 17,6% AMSU anormales y EF+TR normal y los hallazgos más frecuentes adaptando a nuestra clasificación fueron bacterias, leucocitos y cristales. En la nuestra lo más frecuente fue la presencia de cristales de oxalato de calcio (47,8%) seguida por leucocitos (39,1%), en algunos casos asociados a hematíes y luego por gérmenes (26,1%), ninguno detectado por la TR ni por el EF. Los estudios comparados coinciden, con diferente frecuencia y orden, en el tipo de alteración no detectada en los tres primeros lugares. Por protocolo del proyecto las determinaciones alteradas con posibles implicancias clínicas se repitieron para asesorar a los voluntarios. Cuando las alteraciones implicaban marcadores de daño renal se repitieron también a los 3 meses para confirmar cronicidad ya que, como se dijo anteriormente, se buscaba detectar enfermedad renal crónica (9). Los cuerpos ovals grasos se hallaron en 2 muestras pertenecientes al mismo estudiante. En la primera oportunidad también había cilindros granuloso y cilindros con inclusiones de células tubulares renales y de grasa, en ambas ocasiones tanto el EF como la TR fueron normales. Podría pensarse que la concordancia es mala en el caso de muestras de este tipo, con consecuencias graves en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico teniendo en cuenta que en ninguna de las oportunidades se hubiera detectado la afección renal si no se hubiera realizado el AMSU en base a EF+TR normal. En la clasificación que utiliza Miler (5) en su trabajo, estas observaciones hubieran entrado en la zona de error establecida por ella como de riesgo inaceptable.

Otro desacuerdo se presentó en 60 orinas (27,7%) que tuvieron TR+EF alterado y AMSU normal, 35 eran ligeramente turbias y el resto tenían la TR positiva para proteínas o hemoglobina. Sánchez Jacob, buscando detectar patologías nefro-urológicas en niños mediante cribado con TR halló que el 25% de las orinas con TR alterada presentaba alteraciones en el sedimento urinario, en nuestro estudio representan el 61% probablemente porque el autor toma un valor de corte más alto para considerar alterado el AMSU (más de 10/campo de 400 x para leucocitos y hematíes) (10).

Entre las 64 muestras con TR alterada encontramos que 25 tenían el AMSU normal. De las 5 que tenían Hb positiva, dos mostraron hematíes en el AMSU al repetirlos y una de ellas, en la tercera muestra tenía también cilindros con inclusiones eritrocitarias, hematíes dismórficos y cuerpos ovals grasos. Un estudiante con proteínas en la TR en dos muestras, en la primera presentó AMSU normal y en la segunda cilindros granuloso. Esta muestra puntualmente el valor de la TR precediendo su información, en los casos citados, a la aparición de alteraciones en el sedimento urinario. Se encuentran en seguimiento 3 voluntarios por Hb positiva con AMSU normal en dos ocasiones.

Según el reporte del CAP (4), los AMSU realizados por alteraciones en el EF mostraron nueva información a la obtenida sólo por la TR en el 74,3% de los casos pero no especifica si los elementos hallados estaban sobre los valores de referencia poblacionales, posiblemente por la falta de uniformidad en el *cut off* entre de los diferentes laboratorios. En nuestro estudio el 51,1 % de las muestras con EF alterado presentaban AMSU alterado. El peso del EF sobre el examen general de orina puede observarse en la Tabla 4. Al no considerar al EF y comparar solamente TR y AMSU la concordancia mejora algo, de leve a aceptable sin embargo aumenta la fracción discordante de resultados alterados por AMSU y normales por TR, del 10,6% al 19,4%. Esta fracción incluye las del análisis anterior más el hallazgo de hematíes dismórficos, células tubulares renales y cilindros con inclusiones eritrocitarias que en dos de los estudiantes fueron persistentes. En estos casos la única alteración física de la orina era un aspecto ligeramente turbio, que puede estar presente en una orina normal.

En la muestra estudiada no hubo buena concordancia entre las metodologías. El AMSU mostró algunas alteraciones que podrían tener implicancias para la salud renal si no son detectadas siguiendo las guías. Además de poder tratarse de una patología aguda, los estadios

más tempranos de enfermedad renal crónica pueden acompañarse solamente por alteraciones del sedimento urinario persistentes más de tres meses retrasando un diagnóstico precoz. Estos resultados sugieren que no debería eliminarse el AMSU basándose en el EF de orina y/o en hallazgos normales en la TR para los analitos recomendados. En nuestra experiencia la TR positiva para estos analitos con AMSU normal, en el seguimiento periódico concluyó en trastornos glomerulares que reunieron el criterio de cronicidad. Obviar el EF y hacer el AMSU si la TR era positiva, también habría conducido a no detectar estudiantes con ERC. La orina es una muestra compleja. Todas las partes del análisis de orina completa: examen físico, tira reactiva y análisis microscópico del sedimento son importantes y ninguna es suprimible ya que detectan distintas manifestaciones de daño renal, evalúan distintos componentes o lo hacen con diferente sensibilidad e interferentes.

### CONFLICTO DE INTERES

Ninguno.

Proyectos financiados por el Programa CAI+D de la Universidad Nacional del Litoral. República Argentina: "Enfermedad renal crónica en estudiantes de Bioquímica de la UNL: detección, prevalencia y biomarcadores emergentes de daño renal. 2013-2016". CAI+D 2011. 50120110100130 LI y "Estadios tempranos asintomáticos de enfermedad renal crónica en estudiantes de la UNL: prevalencia, comportamiento de estimadores de la función renal, caracterización de marcadores de daño renal y del riesgo cardiovascular". 2017-2019." CAI+D 2016. 50120150100022LI.

### Referencias bibliográficas

1. Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (Internet) Nomenclador Bioquímico Único. Versión 2012 Actualización 2016. (Citado el 1 de Junio de 2020). Disponible en: <http://cubra.info/pdf/nbu.pdf>.
2. European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60:1-96.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Urinalysis; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document GP16-A3. Wayne:CLSI;2009.
4. Tworek J, Wilkinson D, Walsh M. The Rate of Manual Microscopic Examination of Urine Sediment: A College of American Pathologists Q-Probes Study of 11243 Urinalysis Tests From 88 Institutions. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(12):1868-73.

5. Miler M, Nikolac N. Patient safety is not compromised by excluding microscopic examination of negative urine dipstick. Ann Clin Biochem. 2018;55(1):77-83.
6. Pessoa Nóbrega B, Lopes de Lima L, Vilar da Fonseca D, Pontes de Oliveira Tenório A, Pereira Tenório P, Rodrigues Lopes M. A importância da análise sedimentoscópica diante dos achados físico-químicos normais no exame de urina. RBAC. 2019;51(1):58-64.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3(1):1-150.
8. Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33:159-74.
9. Brissón C, Pedro A, Prono Minella P, Cuestas V, Bonifacino Belzarena R, Fernández V, et al. Persistencia mayor a tres meses de tasa de filtrado glomerular disminuida y de marcadores de daño renal en una muestra de estudiantes de bioquímica de la Universidad Nacional del Litoral (Santa Fe, Argentina). 2014-2015. Rev Nefrol Dial Traspl. 2016;36(2):82-90.
10. Sánchez Jacob M, Blanco Urzaiz F, Bernardo Fernández T, Montero Alonso S. Detección de alteraciones urinarias mediante tira reactiva en atención primaria. Bol Pediatr. 1991;32:125-32.

### Agradecimientos:

A los estudiantes que voluntariamente participaron.

# CONTRIBUCIONES ANALÍTICAS PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES CON INFECCIÓN COVID-19

## AUTORES

Gonzalo Callejón Martín G; Javier Caballero Villarraso; Joaquín Bobillo Lobato; Jacobo Díaz Portillo. Comité Científico de la SANAC.

## CONTRIBUCIÓN DE:



Contribuciones analíticas COVID-19; Mayo-2020

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (COVID-19) es un nuevo virus con capacidad infectiva en humanos que puede causar neumonías graves con probabilidades no despreciables de desencadenar un síndrome de dificultad respiratoria grave (SDRA) en adultos. Se trata de un betacoronavirus (denominado en un principio de forma provisional 2019-nCoV) que se describió mediante análisis de secuenciación en muestras del tracto respiratorio inferior en enero de 2020. SARS-CoV-2 es el séptimo miembro de la familia *Coronaviridae* que puede infectar a los humanos. Posee un genoma de ARN de sentido positivo de cadena sencilla de 32 Kb que codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*) (1).

Ya desde el año 2003 el carácter virulento y capacidad de difusión de esta familia de virus queda recogida en la literatura (2-4). Cuatro años más tarde, Cheng *et al* lo señalan como “responsable de la mayor pandemia del milenio” en un trabajo en el que describen la filogenia de estos virus, así como el cuadro clínico que posteriormente le daría nombre, cuando hablan del SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-corona-Virus*) (5).

Desde que a principios de diciembre de 2019 se identificó al primer paciente con neumonía por COVID-19 en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), la enfermedad se ha extendido a todo el mundo originando una pandemia que afecta a más de 2 millones de personas, con más de 160.000 fallecidos a mediados de abril de 2020.

## PUESTA EN VALOR DEL LABORATORIO

El Laboratorio clínico desempeña un papel esencial en la pandemia mundial desatada por este virus, contribuyendo a su detección, así como a la recuperación y vigilancia epidemiológica mediante la determinación de marcadores serológicos. El seguimiento bioquímico de estos pacientes a través de pruebas de laboratorio es fundamental para evaluar la gravedad y progresión de la enfermedad, así como para seguimiento de la intervención terapéutica. El avance en el conocimiento sobre el papel de biomarcadores (conocidos y nuevos) sigue siendo necesario para proporcionar orientación clínica y ayudar a los profesionales de laboratorio a que establezcan el valor y la relevancia adecuados (6).

## OBJETIVOS

El presente documento consiste en una revisión de la bibliografía actual que pretende poner a disposición de los profesionales clínicos y de laboratorio el conocimiento más relevante y actualizado con relación a los biomarcadores y análisis clínicos más útiles y eficientes en el manejo de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) según la evidencia actual disponible.

Con el objetivo de no sobrecargar la demanda de los laboratorios clínicos y conseguir una mejora de la gestión de los recursos en términos de eficiencia y operatividad, la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y Medicina de Laboratorio (SANAC) ha propuesto una serie de recomendaciones a los profesionales clínicos destinadas a optimizar las solicitudes de los distintos marcadores de utilidad en la monitorización de estos pacientes. Con ello, se pretende trazar la logística más rentable mediante la indicación de perfiles analíticos útiles en la infección por COVID-19.

## PERFILES DE LABORATORIO PARA COVID-19

Los perfiles de trabajo en el Laboratorio Clínico permiten centrar el proceso clínico en torno a la hipótesis diagnóstica garantizando que el proceso se desarrolle de una forma más eficiente.

Las principales ventajas de su uso son optimizar el número de determinaciones solicitadas, centrando la sospecha diagnóstica en torno a los estudios de mayor rendimiento y reducir los tiempos de respuesta al ejecutar en un acto único todos los análisis relevantes para confirmar/descartar la sospecha clínica.

Así, presentamos los perfiles analíticos más relevantes en el estudio de la infección por COVID-19:

## Función Renal

El riñón es uno de los órganos extrapulmonares más afectados en la infección por COVID-19. El receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina-2 (ECA-2), se expresa en una gran cantidad de células del riñón, fundamentalmente de los túbulos proximales. Como ocurre con el SARS-COV, se ha demostrado que es el receptor celular a través del cual SARS-COV-2 entra en las células. Esto

Perfil de sospecha	Perfil de ingreso	Perfil de evolución/tratamiento
Glucosa	Glucosa	Glucosa
Proteínas totales	Proteínas totales	Proteínas totales
Creatinina	Albúmina	Albúmina
Urea	Creatinina	Creatinina
Sodio	Urea	Urea
Potasio	Sodio	Sodio
ALT	Potasio	Potasio
AST	ALT	ALT
GGT	AST	AST
Bilirrubina total	GGT	GGT
LDH	Fosfatasa alcalina	Fosfatasa alcalina
PCR	Bilirrubina total	Bilirrubina total
Ferritina	LDH	LDH
Dímero D/Estudio de coagulación	PCR	PCR
Hemograma completo	Ferritina	Ferritina
Ig A	PCT	IL-6
Ig G	Troponina	PCT
Ig M	Dímero D/Estudio de coagulación	Troponina
Ac Hepatitis C	Hemograma completo	Dímero D/Estudio de coagulación
Ac Citomegalovirus (IgM)		Fibrinógeno
		Hemograma completo
		Amilasa
<p>En paciente inmunodeprimido* incluir:            CD4            CD4/CD8            Células NK</p>		
<p>(*) En diagnóstico confirmado y/o sospecha de inmunosupresión</p>		

explica por qué estos pacientes pueden desarrollar lesión renal aguda (LRA) (7).

La incidencia de LRA es muy variable en función de la bibliografía consultada debido tanto a las diferentes cohortes de pacientes estudiados como a los tratamientos, posiblemente nefrotóxicos, utilizados. Además de la posible lesión directa del virus, la afectación renal en pacientes con COVID-19 puede ser producida por los mediadores inflamatorios, el shock séptico y la hipovolemia. La insuficiencia renal aguda (IRA) se explica por factores prerrenales y renales en el contexto del fracaso multiorgánico tras la conocida como “tormenta de citoquinas”.

Cheng et al. informaron recientemente que entre 710 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 44% tenía proteinuria y hematuria, y 26,7% al menos hematuria al ingreso, con una prevalencia de creatinina sérica elevada y urea en sangre del 15,5% y 14,1% respectivamente. Durante el período de estudio, un 3,2% de los pacientes desarrollaron IRA (8).

Los estudios apuntan a la idea de que el daño renal es común en los pacientes de COVID-19 y puede ser una de las principales causas de gravedad de la enfermedad producida por el virus, contribuyendo al fallo multiorgánico y la muerte (9). Por consiguiente, la monitorización de la función renal es fundamental en el manejo clínico del paciente infectado, como lo es también el inicio de tratamiento continuo y precoz del fallo renal con terapias continuas.

Las pruebas de función renal también sirven para contraindicar el tratamiento con algunos fármacos de potencial efecto nefrotóxico que se están empleando, como el remdesivir (contraindicado si filtrado glomerular  $\leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (10).

Además, el estudio de Bo Diao et al. detectó antígeno de nucleocápside en orina el mismo día del diagnóstico y, por tanto, la prueba de antígeno N en orina podría tener cierto valor diagnóstico (11).

### Función Hepática

Cada vez más pruebas han puesto de relieve la estrecha relación entre la alteración de los parámetros bioquímicos del hígado con la severidad de COVID-19. Según una breve revisión, hasta el 54% de los pacientes con COVID-19 desarrollan anomalías en las enzimas hepáticas durante la progresión de la enfermedad, aunque la lesión hepática es más frecuente en los casos graves que en los leves. Los pacientes graves parecían tener tasas más

altas de disfunción hepática, y los pacientes sintomáticos tenían más probabilidades de tener enzimas hepáticas elevadas en comparación con los pacientes con enfermedad subclínica, según el estudio publicado por Zhang et al en *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* (12).

Dicho daño podría estar causado directamente por la infección viral de los hepatocitos. Se ha informado que las células epiteliales de los conductos biliares también expresan el receptor ECA2 en una concentración 20 veces superior a los hepatocitos y estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 también podría causar daño en estas células. La gamma-glutamil transferasa (GGT), biomarcador de lesión de colangiocitos, se elevó en más de la mitad de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el *Fifth Medical Center*, mientras que sólo un paciente presentó niveles elevados de fosfatasa alcalina (el otro marcador clásico de patrón colestásico).

Aun así, los exámenes histopatológicos del hígado de estos pacientes no suelen mostrar daños significativos en los hepatocitos o las células de conductos biliares, por lo que es posible que el deterioro hepático se deba más a la hepatotoxicidad de los tratamientos utilizados que a la acción directa del virus, lo que explicaría la elevada variabilidad observada entre las diferentes cohortes. Además, la inflamación mediada por el sistema inmunológico, como respuesta inflamatoria sistémica, así como la hipoxia asociada a la neumonía, también podrían contribuir a la lesión hepática que puede evolucionar a insuficiencia hepática en pacientes graves.

Por tanto, dado que el hígado es el órgano extrapulmonar que con mayor frecuencia se afecta en la infección por COVID-19, se precisa una vigilancia más estrecha en los casos graves, especialmente entre los pacientes con enfermedad hepática avanzada (13).

Las pruebas de función hepática también son útiles para contraindicar tratamiento con algunos fármacos de potencial efecto hepatotóxico empleados contra COVID-19, como tocilizumab (contraindicado si AST y/o ALT presenta valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad) o remdesivir (contraindicado si AST > 5 veces el límite superior) (14,10).

### Biomarcadores de respuesta inflamatoria

Se recomienda estudiar proteína C-reactiva (PCR), ferritina e Interleucina-6 (IL-6), ya que su evaluación conjunta puede ayudar en el manejo clínico inicial y en el seguimiento del paciente,

alertando sobre la progresión a formas graves y críticas, y proporcionar una base para la formulación de estrategias terapéuticas.

En los pacientes con neumonía severa, el cuadro infeccioso inicial precede (entre 5 y 9 días) a un estado de hiperreactividad inflamatoria sistémica que parece vehiculizada por la anteriormente aludida “tormenta de citoquinas” o síndrome de activación macrofágica (SAM), que típicamente ocurre en sujetos con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). La baja supervivencia del SDRA se ha relacionado con la elevación mantenida de IL-6 e IL-1 (15).

Este estado hiperinflamatorio se caracteriza por reactantes de fase aguda aumentados (PCR y ferritina) y claramente asociados a incrementos exacerbados de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 o la IL-1. También se produce trombopenia, linfopenia y un aumento del dímero D. Todos estos cambios biológicos, en los que predomina el aumento de ferritina, se pueden extrapolar a los que ocurren en el síndrome de activación macrofágica (SAM) o síndrome hemofagocítico asociado o no a enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Still del adulto, el síndrome antifosfolípido catastrófico o la sepsis (16).

La hiperferritinemia es un parámetro independiente asociado con un incremento de mortalidad y disfunción orgánica múltiple en pacientes con SAM y aquellos con infección por COVID-19 que desarrollan *SAM-like* (16).

Parámetros de laboratorio como una PCR altamente elevada e hiperferritinemia (este último puede desempeñar un papel complejo en la enfermedad) son claves para el diagnóstico de SAM y están elevados en muchos casos graves de neumonía COVID-19 (Figura 1).

El cuadro de SAM está asociado a infecciones virales y a otras infecciones que no tienen un tropismo especial por los tejidos pulmonares. La hiperactivación de las células T se asocia con la hiperplasia de órganos linfoides, hepatoesplenomegalia y adenopatías. La excesiva actividad del sistema reticuloendotelial subsecuente se manifiesta como hemofagocitosis de la médula ósea y pruebas de función hepática y perfil lipídico alteradas, como resultado de la disfunción de las células de Kupffer en el hígado. Los macrófagos activados contribuyen a la coagulación intravascular diseminada (CID). Hay pruebas de la aparición de SAM en el entorno de COVID-19 que se apoyan en los parámetros anormales de laboratorio, pero la hiperreactividad inmunitaria

parece estar más confinada al parénquima pulmonar y al tejido linfático alveolar bronquial inmediatamente adyacente y está asociada con el desarrollo de SDRA. Se cree que la inflamación alveolar e intersticial severa y generalizada se extiende a la vascularización pulmonar estrechamente yuxtapuesta. Esta inflamación intrapulmonar similar a la del SAM, podría influir en la propensión a la disfunción vascular local grave, incluida la microtrombosis y la hemorragia que se produce en casos de coagulopatía intravascular pulmonar (CIP) centrada en el pulmón en lugar de desarrollarse una CID.

En pacientes con SDRA (generalmente no debido a neumonía viral, sino a otras causas) elevaciones en el suero de IL-6 predicen menor supervivencia. La posibilidad de existir perfiles de citoquinas superpuestos entre SDRA severo y SAM pueden limitar la utilidad de la elaboración de perfiles de citoquinas para diferenciar entre ambas situaciones y muchos de los cambios de laboratorio reportados en COVID-19 podrían reflejar predominantemente SDRA. Es decir, niveles elevados de citoquinas están asociados con la actual infección por COVID-19, pero también se encuentran elevados independientemente en pacientes con SAM y muchos otros escenarios, incluyendo la sepsis, y pueden estar sustancialmente elevados en el SDRA aislado. La concentración de citoquinas por sí sola no permite diferenciar a la infección por SARS-CoV-2 de otras causas que también la elevan, como la infección grave o la destrucción de tejidos, y no existen puntos de corte fiables con fines diagnósticos. Las sobreinfecciones virales o bacterianas en cualquiera de los dos escenarios, pueden impulsar aún más la respuesta sistémica de citoquinas. Por lo tanto, la fase 3 basada en niveles elevados de IL-6 puede abarcar un grupo de casos de SDRA sin el fenotipo de SAM.

En consecuencia, muchos casos que reciben anticuerpos contra la IL-6R o terapias con otros inhibidores de citoquinas pueden tener una infección severa relacionada con SDRA sin haber un SAM superpuesto (15) (Figura 2).

### Interleucina 6 (IL-6)

La infección por COVID-19 puede dividirse aproximadamente en tres etapas: primera, un período de incubación asintomático con o sin virus detectable; segunda, un período sintomático no grave con la presencia del virus; y tercera, una etapa respiratoria sintomática severa y alta carga viral (Figura 2). El SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales alveolares y con ello activa el sistema inmunológico

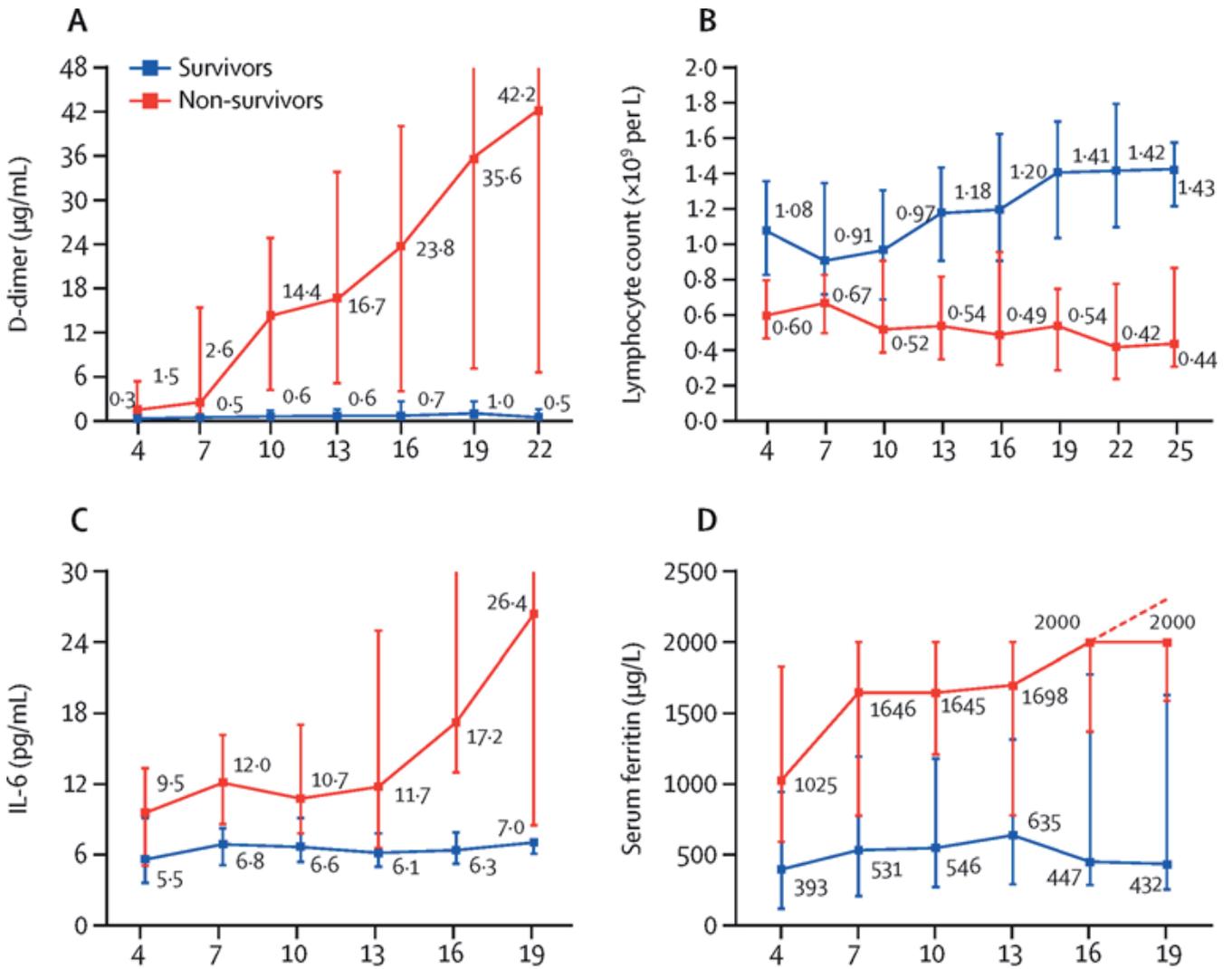


Figura 1. Evolución de los biomarcadores dímero D, linfocitos, IL-6 y ferritina en la progresión de la infección por COVID19 a un estado de Síndrome de activación macrocítica (SAM). Tomada de Zhou et al. (16).



Figura 2. Solapamientos de hipercitocinemias entre el SDRA y el SAM. Modificada de McGonagle D et al. (14).

innato y el sistema inmunológico adaptativo, lo que da lugar a la liberación de un gran número de citoquinas, incluida la IL-6. Además, debido al papel de estos factores pro-inflamatorios, la permeabilidad vascular aumenta y una gran cantidad de líquido y células sanguíneas entran en los alvéolos, edematizando estos tejidos y dando así lugar a un cuadro de disnea que puede llegar incluso a una insuficiencia respiratoria capaz de comprometer la vida.

Como ya hemos indicado la IL-6 juega un papel importante en el síndrome de liberación de citoquinas. Se espera que el bloqueo de la vía de transducción de señales de la IL-6 se convierta en un nuevo método de tratamiento para pacientes graves. El tocilizumab es un bloqueador del receptor de IL-6 (IL-6R) que puede bloquear eficazmente esta vía de transducción de señales. Por lo tanto, puede ser un fármaco eficaz para los pacientes con COVID-19 en situación grave (17). Así, el tratamiento de dicha tormenta de citoquinas se ha convertido en una parte importante del rescate de estos pacientes, pero debería restringirse a pacientes críticos de COVID-19 con IL-6 significativamente elevada. El seguimiento de los niveles séricos de IL-6 está indicado antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab, habiéndose establecido unos niveles >40 pg/mL como requisito previo para iniciar esta terapia. En la monitorización de este fármaco la concentración sérica de IL-6 aumenta tras la administración al bloquear tocilizumab el IL-6R e incrementarse los niveles de IL-6 libre de forma compensatoria. Son criterios de exclusión, basados en parámetros de laboratorio: AST o ALT con valores superiores a 5 veces los límites de normalidad, leucopenia o trombopenia y sepsis documentada por otros patógenos (PCT elevada) (14).

## Ferritina

En las últimas décadas, la ferritina, una proteína ubicua clave en el metabolismo del hierro, se ha demostrado que presenta una paradoja. Se reconoce ampliamente como reactante de fase aguda inespecífico y marcador inflamatorio, pero sigue siendo incierto y es discutible si en sí misma es un elemento responsable de la inflamación.

La ferritina es una molécula transportadora que almacena hierro en forma biodisponible. La apoferritina (ferritina sin hierro) está compuesta por 24 subunidades que están dispuestas por su peso molecular en subunidades pesadas (H) y ligeras (L). La proporción entre las subunidades H y L varía dependiendo ampliamente del tipo

de tejido y el estado fisiológico de la célula. Se sabe que la producción de ferritina se regula bajo preciso control a varios niveles y por diversos factores, entre los que se encuentran las citoquinas, el estrés oxidativo, los factores de crecimiento, la hipoxia-isquemia y otros (18).

En los últimos años, la ferritina está destacando por su papel como molécula de señalización y mediador directo del sistema inmunológico. La hiperferritinemia está asociada con multitud de situaciones clínicas y supone un peor pronóstico en pacientes críticos. La ferritina es un mediador que induce expresión de moléculas pro-inflamatorias, pero tiene también una acción ambivalente como inmunosupresor. Estos efectos contrapuestos probablemente dependen de la activación de diferentes vías, a través de diferentes receptores, posiblemente empleando diferentes efectores (es decir, L- vs H-ferritina), y tal vez en diferentes contextos.

Las cifras elevadas de ferritina sérica constituyen un marcador inespecífico de numerosos procesos clínicos. En determinadas enfermedades inflamatorias, como la infección por SARS-CoV-2, puede ser un importante factor orientador de su pronóstico. Se ha propuesto que los niveles excepcionalmente altos de ferritina observados en pacientes COVID-19 no son sólo el producto de la inflamación, sino que pueden contribuir al desarrollo de la tormenta de citoquinas.

Cada vez hay más pruebas de que la ferritina circulante puede no sólo reflejar una respuesta de fase aguda, sino también puede jugar un papel crítico en la inflamación. Aunque en general se desconoce la explicación de por qué y cómo se eleva la ferritina sérica, sí es sabido que los hepatocitos, macrófagos y las células de Kupffer la secretan.

La hiperferritinemia está asociada con varias enfermedades inflamatorias como la sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) y SAM. En pacientes críticos, la hiperferritinemia está asociada con la gravedad de la enfermedad subyacente.

El SAM, como otras formas de linfocitosis hemofagocítica, se caracteriza por una fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, citopenias, altos niveles de ferritina, triglicéridos, transaminasas y bilirrubina, y fibrinógeno bajo. Es un prototipo de una activación importante del sistema inmunológico caracterizado por enormes niveles de ferritina e hipercitocinemia grave: IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-18, IL-2 y IL-12. TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-18, IL-2 y IL-12.

Así se postula que los altos niveles de ferritina en estas condiciones clínicas no son sólo el producto de la inflamación sino que pueden suponer un papel patógeno. Posiblemente, en el ambiente inflamatorio de estas enfermedades, los enormes niveles de ferritina pueden estar involucrados en algún tipo de mecanismo de retroalimentación donde las propiedades inflamatorias de la ferritina se exageran, lo que conlleva a la expresión extrema de los mediadores inflamatorios adicionales característicos en la tormenta de citoquinas (19).

En la última década, la investigación ha aportado una gran cantidad de conocimientos sobre el papel de la ferritina en el sistema inmunológico. Se ha descrito el papel de la ferritina tanto como una molécula de señalización como de mediadora directa del sistema inmunológico. Se ha demostrado que la inflamación y el estrés oxidativo aumentan la síntesis de ferritina en múltiples células, incluyendo macrófagos.

Otro concepto establecido es su papel inmunosupresor. El mecanismo de inmunosupresión requiere más aclaraciones, pero se cree que probablemente se produce a través del inhibidor de estimulación de los linfocitos (CD2) o bloqueo de receptores de quimiocina involucrados en la proliferación celular (18). Una desregulación en estos procesos probablemente contrarrestaría el papel inmunosupresor de la ferritina. Tal suposición llevó a Recalcati et al. a formular la hipótesis del intrincado papel de la ferritina para inducir autoinmunidad (20).

Es necesario realizar más estudios para comprender el posible papel patogénico de la ferritina en estas condiciones. Hay muchas preguntas sin resolver en este tema, como por qué y cómo se eleva la ferritina del suero, cuál es la composición de ferritina en las diferentes enfermedades y si hay más receptores para la ferritina y cómo interactúa con ellos.

### **Marcadores de sobreinfección bacteriana**

Los niveles de procalcitonina (PCT) sérica son típicamente normales en pacientes con infecciones virales (o sepsis viral), mientras que su aumento gradual probablemente refleja una sobreinfección bacteriana, lo que puede conllevar un curso clínico desfavorable. La frecuencia de los niveles elevados de PCT (>0,5 µg/L) en pacientes con COVID-19 en el momento del ingreso suele ser muy baja (en torno al 5%). La síntesis de este biomarcador se inhibe por interferón gamma (INF-γ) cuya concentración aumenta durante las infecciones

virales. Parece clínicamente relevante indicar la cuantificación de PCT en pacientes ingresados, ya que puede ser útil para la evaluación inicial de coinfecciones bacterianas e identificar futuras infecciones, así como para monitorizar su progresión a estados más severos (sepsis y shock séptico) (21, 22).

### **Marcadores de daño cardíaco**

La lesión miocárdica es una afección común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. El COVID-19 impacta de manera directa sobre el músculo cardíaco, por lo que los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) previa están predispuestos a la infección por SARS-CoV-2 y a un mayor riesgo de efectos adversos. Además, la infección por sí misma se asocia a complicaciones cardiovasculares.

Los factores de riesgo para que se produzcan eventos cardíacos durante el COVID-19 incluyen una edad avanzada, enfermedades cardiovasculares preexistentes y una mayor gravedad en la presentación de la neumonía. Los elementos por los cuales se producen estos eventos incluyen: 1) mecanismos sistémicos, como respuestas pro-inflamatorias de las citoquinas mediadoras de la aterosclerosis (IL-6, IL-7, IL-22, CXCL10) que contribuyen directamente a la ruptura de la placa a través de la inflamación local; 2) la inducción de factores procoagulantes; y, 3) cambios hemodinámicos que predisponen a isquemia y trombosis. Además, el receptor de ECA2 al cual se une preferentemente el SARS-CoV-2, se expresa en miocitos y células endoteliales vasculares, por lo que hay al menos una potencial posibilidad de la participación directa del virus a nivel cardíaco (16) (Figura 3).

Se han descrito valores elevados de troponina I (TnI) al cuarto día desde el inicio de los síntomas, presentando niveles inferiores los pacientes recuperados respecto de los fallecidos, en los que se observó un incremento gradual importante en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el séptimo día, lo que sugiere que el daño miocárdico es una complicación frecuente entre los pacientes más graves (23) (Figura 4).

Ya que los valores de TnI se incrementan significativamente en pacientes con infección severa de SARS-CoV-2 (Figura 4), es razonable la cuantificación inicial de los biomarcadores de daño cardíaco en la hospitalización por infección por SARS-CoV-2, así como durante la estancia, ya que puede ayudar a identificar un subconjunto

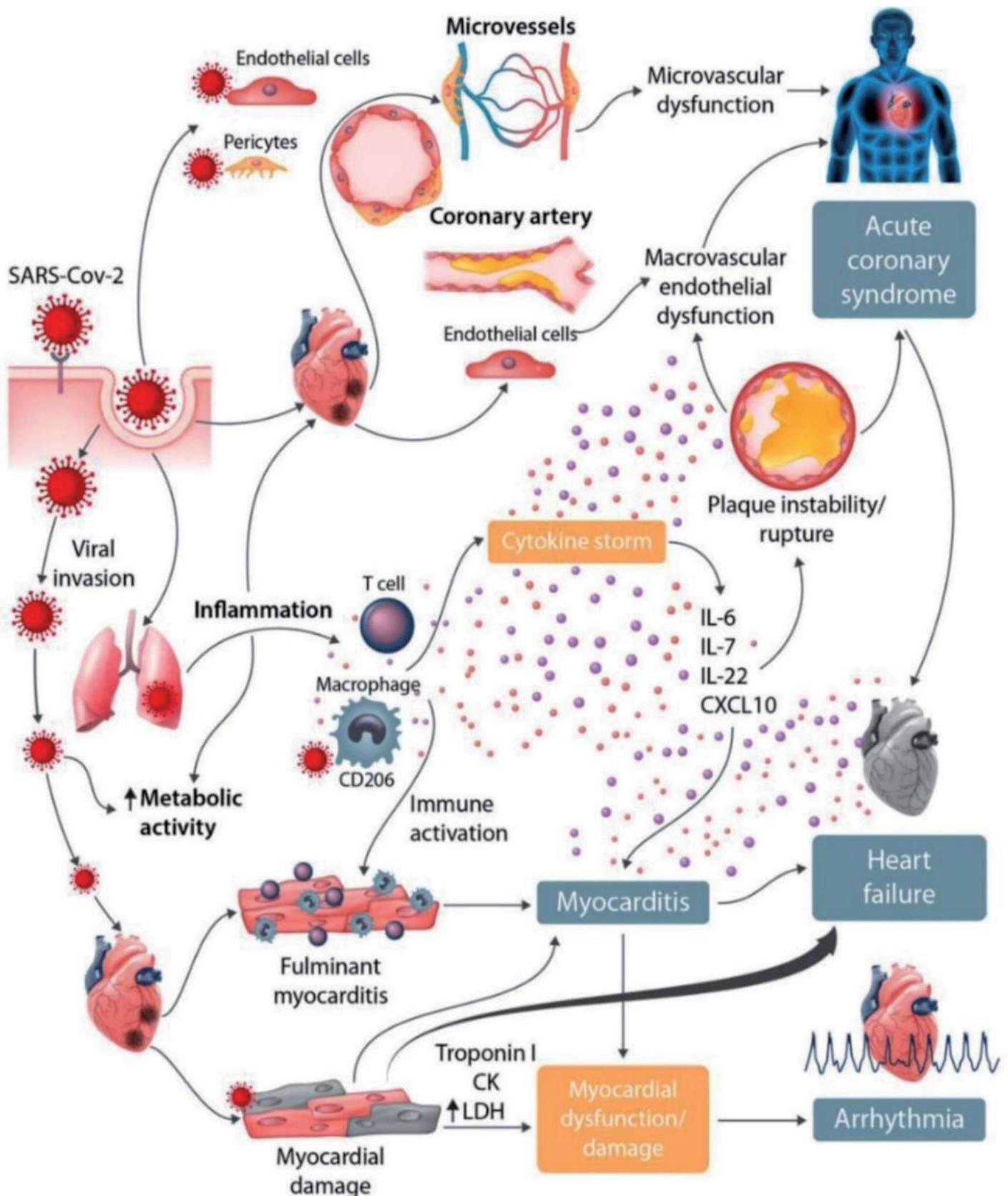


Figura 3. Implicación cardiovascular en COVID-19: Manifestaciones y mecanismos fisiopatológicos hipotéticos. Tomada de Guzik et al., COVID-19 and the cardiovascular system-implications for risk assessment, diagnosis and treatment options.

de pacientes con posible lesión cardíaca y así predecir la progresión de COVID-19 hacia un peor cuadro clínico (16, 24).

**Marcadores de coagulación**

La sepsis es una complicación de las enfermedades infecciosas, sobre todo bacterianas, que se puede asociar a una activación de la coagulación, caracterizada por aumento de la generación de trombina y disminución de las defensas naturales (anticoagulantes) del organismo. La trombina es un enzima de la coagulación que convierte el fibrinógeno en fibrina, la cual es degradada por otro sistema de defensa, el sistema fibrinolítico, con formación del dímero D como producto de degradación. De esta forma, existe una interacción entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a la infección por microorganismos para evitar su propagación. En este contexto analítico de la coagulación, los parámetros recomendados en la infección por COVID-19, en orden de importancia, son: dímero-D, tiempo de protrombina y recuento de plaquetas.

En todos los estudios consultados, los valores del dímero D y fibrinógeno (FIB) fueron sustancialmente más altos en todos los casos de SARS-CoV-2 comparados con controles sanos. En nuestro país, se está viendo una alta incidencia de fenómenos trombóticos en pacientes con COVID-19 no descritos en China, que ocasionalmente se relacionan con empeoramientos respiratorios inexplicados ocasionados por tromboembolismo pulmonar.

El dímero D, constituye además un indicador pronóstico relevante de mortalidad, siendo su aumento más frecuente en pacientes con enfermedades graves previas y suponiendo una mayor tasa de mortalidad. Muchos estudios indican que niveles de superiores a 1000 ng/mL son un factor de riesgo independiente de mal pronóstico, hasta el punto de que en la actualidad se incluyen en el cribado de todo paciente sospechoso de COVID-19. El hecho de que una coagulopatía esté presente en estos pacientes, ha promovido que se planteen estrategias antitrombóticas. Si bien aún no se ha establecido el mejor protocolo terapéutico, parece que las heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas o intermedias deberían indicarse en estos pacientes tras su ingreso en UCI o cuando los valores de dímero D sean 4 veces superiores a los normales, reservándose la anticoagulación terapéutica para casos en los que se objetiva una clara patología trombótica local o sistémica. Además, deben monitorizarse el fibrinógeno así como la prolongación de los tiempos de protrombina, aunque sean alteraciones ligeras y menos frecuentes que el incremento del dímero D. La trombocitopenia también constituye un importante indicador de enfermedad grave en los pacientes con COVID-19; de hecho el recuento de plaquetas es utilizado por sistemas de puntuación, como la escala de disfunción orgánica múltiple (MODS), puntuación de fisiología aguda simplificada (SAPS-II) y el sistema de clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas. Crónica (APACHE II) empleados en la Unidades de Cuidados Intensivos (25-27).

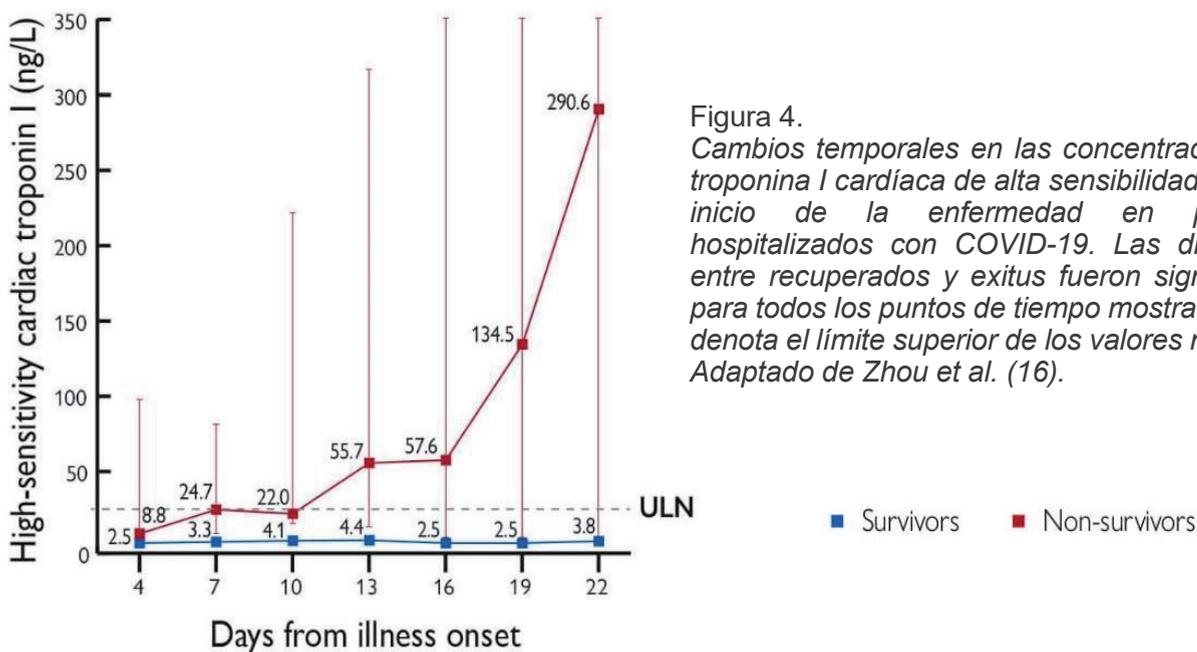


Figura 4. Cambios temporales en las concentraciones de troponina I cardíaca de alta sensibilidad desde el inicio de la enfermedad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Las diferencias entre recuperados y exitus fueron significativas para todos los puntos de tiempo mostrados. ULN denota el límite superior de los valores normales. Adaptado de Zhou et al. (16).

## Recuento celular

La linfopenia, es una de las anormalidades más típicas encontradas en los estudios de laboratorio, está presente en el 85% de los pacientes infectados por COVID-19, con una proporción aún mayor en las formas graves en comparación con pacientes recuperados, sugiriendo que existe un estado de inmunodeficiencia celular en estos pacientes. La linfopenia ocurre a expensas de un descenso de los linfocitos T CD4+ y CD8+, así como una disminución de la producción de IFN-gamma por parte de los linfocitos T CD4+; ambas circunstancias son más marcadas en los casos graves (28,29).

El recuento medio de linfocitos de pacientes con COVID-19 en UCI es inferior a 800 por mm<sup>3</sup> y la persistencia de esta linfopenia en estos pacientes graves es un signo de mal pronóstico en términos de supervivencia. La leucocitosis, independientemente de que represente una neutrofilia, una linfocitosis o ambas, se observa en una minoría de pacientes infectados con COVID-19, y parece anunciar una infección bacteriana o una superinfección (23,30).

En el meta-análisis publicado por Henry et al. se indica que los pacientes que fallecen tienen niveles de leucocitos significativamente mayores que los que presentan enfermedad severa y sobreviven. Un incremento de leucocitos en un paciente con enfermedad severa tiene mal pronóstico (21).

## Otras pruebas de laboratorio

Existen otras muchas pruebas de laboratorio que pueden ser utilizados en el seguimiento de pacientes COVID-19. Algunas de ellas se resumen a continuación:

La LDH es una enzima que está presente en casi todos los tejidos del organismo, corazón, riñones, cerebro, pulmones y cuando se produce daño en estos tejidos se libera al torrente sanguíneo. A pesar de su baja especificidad se utiliza como marcador de daño tisular pulmonar. Su elevación es una de las anomalías bioquímicas más frecuentes encontrados en los pacientes COVID-19 al ingreso (6) y además cuando se combina con otros hallazgos de laboratorio pueden predecir una lesión pulmonar aguda más grave (30) y supervivencia (9,16). Fei Zhou et al. hallaron sobre un total de 191 pacientes valores promedios de 521 UI/L para los pacientes que fallecían frente a 253,5 UL/L para los pacientes que sobrevivían (31).

También se encuentra entre las anomalías más frecuentes las bajas concentraciones de Albúmina (6), esta proteína sintetizada en el hígado y que representa alrededor del 60% de

las proteínas plasmáticas, refleja el estado de la función hepática y el estado nutricional. Un menor nivel de proteínas totales y albúmina se han correlacionado con una mayor severidad de la neumonía por coronavirus. Esta disminución refleja un estado de desnutrición, lo que sugeriría necesidad de vigilar/tratar la posible desnutrición en estos pacientes durante la hospitalización y el alta domiciliaria (9). Además se ha visto que Las concentraciones de albúmina fueron significativamente menores en pacientes fallecidos que en los pacientes recuperados (30,32).

El ácido láctico, es un metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno, es de suma importancia para el seguimiento de pacientes en shock. Permite evaluar el estado de hipoxia tisular y monitorizar la reanimación de los pacientes graves. Los pacientes graves infectados por COVID-19 desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, por lo que es importante tener presente las alteraciones en la gasometría arterial en esta patología para poder realizar una rápida y correcta validación de los resultados y de esta manera disminuir los tiempos de respuesta del laboratorio. Los principales cambios que veremos en la gasometría arterial en un paciente sin patología de base serán: una PaO<sub>2</sub> disminuida (menor o igual a 60 mmHg), un aumento de la PaCO<sub>2</sub> y acidosis respiratoria, que puede presentarse junto a acidosis metabólica por presencia de ácido láctico. Además el cociente entre la PaO<sub>2</sub> y la FiO<sub>2</sub>, que evalúa de forma independiente el pronóstico de la lesión pulmonar cuando está comprometida la relación ventilación/ perfusión, es de mal pronóstico cuando es superior a 300 mmHg (32).

Los receptores ECA2 se expresan en islotes pancreáticos y se ha observado que la infección con SARS CoV- 2 causa hiperglucemia en personas sin diabetes preexistente. El control glucémico es importante en cualquier paciente que tenga COVID-19. Aunque actualmente hay datos limitados sobre la asociación de los niveles de glucosa en sangre con el curso de la enfermedad en COVID-19, los datos de otras infecciones como el SARS y la gripe H1N1 han demostrado que los pacientes con un control glucémico deficiente tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte (33).

Se ha reportado lesión pancreática leve en algunos pacientes con COVID-19 y al igual que ocurre en otros órganos, se desconoce si se trata de efecto viral o secundario a la respuesta inmune, por lo que la determinación de enzimas pancreáticas como Amilasa o lipasa puede ser

de utilidad en el seguimiento de estos pacientes (34).

Otras anomalías de laboratorio encontradas y que se pueden relacionar con supervivencia son alteraciones electrolíticas (hiperpotasemia e hipernatremia) y elevación de triglicéridos (32).

### **Virus SARS-COV-2 y presencia de anticuerpos**

Siendo los parámetros bioquímicos y hematológicos anteriormente descritos de gran ayuda en la orientación diagnóstica, evolutiva y pronóstica de la infección por SARS-CoV-2, el diagnóstico de confirmación viene dado por la detección de fragmentos genómicos de este RNA-virus mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR). Junto a ésta, la determinación de anticuerpos (Ac) específicos puede orientarnos al estadio evolutivo en que se halla en paciente (tabla 1) (35).

La cronología en la síntesis y detección de dichos anticuerpos frente al virus, así como la relación de estos frente a la carga viral no es bien conocida. Ha sido estudiada la presencia de Ac anti-SARS-CoV-2, pero no todos los autores analizan los mismos antígenos o el mismo tipo de pacientes. Sin embargo, la mayoría de estudios señalan que los Ac tipo IgM podrían detectarse a partir del 7° día tras aparición de síntomas y que los Ac tipo IgG, empezarían a ser detectables a partir del día 14-15, aunque algunos autores apuntan a que IgG podría ser detectable con antelación (36).

Por otro lado, la especificidad de la detección de anticuerpos es alta y un resultado positivo indica la existencia de una respuesta inmune producida por contacto con el virus. Según propugnan Zhao et al., realizar la técnica de rRT-PCR además de la determinación de anticuerpos específicos, incrementa el porcentaje de detección hasta un 100% a partir de los 15 días del inicio de síntomas. En este estudio (en el que se incluyen 172 pacientes) la sensibilidad de la técnica de rRT-PCR para detectar el virus durante los primeros días post-infección es del 67%, descendiendo a un 54% a partir del 8° día tras el inicio de síntomas y hasta un 45,5% en los días 15 al 39 (37).

No se puede excluir que la calidad de las pruebas de rRT-PCR para detectar SARS-CoV-2 pueda verse comprometida por una serie de factores preanalíticos, como errores de identificación, obtención, manejo y almacenamiento de la muestra, así como la calidad de la muestra. También puede verse condicionada por factores de la fase analítica.

Algunos de éstos son comunes a otras áreas de diagnóstico, mientras que otros son muy específicos (ventana de diagnóstico específica del virus, incorporación incorrecta de nucleótidos, etc) (38).

Se ha desarrollado una amplia gama de inmunoensayos serológicos que complementan los ensayos moleculares para el diagnóstico de COVID-19. Los más extendidos se basan en inmunocromatografía ("lateral-flow") y son denominados "test rápidos" por su reducido tiempo de respuesta (15-20 minutos) y porque pueden ser utilizados como prueba a la cabecera del paciente (POCT, de sus siglas en inglés Point-Of-Care Testing). Pueden detectar inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) por separado, o bien anticuerpos totales, producidas por el individuo en respuesta a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, estos dispositivos de inmunocromatografía han sido cuestionados por presentar un rendimiento inadecuado en términos de sensibilidad y especificidad. Otros inmunoensayos serológicos con mayor sensibilidad y especificidad son los de quimioluminiscencia (CLIA) y ELISA.

Estos ensayos serológicos son sumamente importantes para determinar la seroprevalencia en una población determinada y definir la exposición anterior al virus, así como para proporcionar información sobre los pacientes asintomáticos que pueden haber desempeñado un papel importante en la transmisión de COVID-19 al haber actuado como posibles vectores de transmisión (39,40).

### **Monitorización analítica del tratamiento**

Los corticosteroides han sido ampliamente utilizados durante los brotes del síndrome respiratorio agudo severo SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) y también ahora en pacientes con SARS-CoV-2. Los corticoides por una parte pueden reducir la inflamación pulmonar, pero al mismo tiempo también la inmunidad. En un principio, la administración de glucocorticoides en pacientes con SARS se había cuestionado porque los que los recibieron mantuvieron la viremia durante más tiempo o evolucionaron peor en algún estudio puntual. Sin embargo, en un contexto clínico de complicaciones vs beneficios, parece razonable que mantener una viremia más prolongada probablemente no tenga impacto en una situación ultra-aguda y grave durante la tormenta de citoquinas, en la que puede ser beneficioso el efecto

antiinflamatorio intenso y rápido de los glucocorticoides (Figura 5). Estos resultados preliminares estaban sesgados porque los que recibieron los corticoides fueron los pacientes más graves (41-43). Por otro lado, en los cuadros de SAM asociados a enfermedades autoinmunes refractarios a glucocorticoides se ha informado una buena respuesta, tanto con tocilizumab (Ac anti IL-6R) como con anakinra (antagonista IL-1R) (44-46). También, en otras

enfermedades caracterizadas por una liberación de citoquinas como el "Síndrome de liberación de citoquinas secundario al uso de terapia con receptor de antígeno quimérico de células T" (terapia CAR-T) (46,47). Así mismo, tocilizumab ha demostrado mejoría de los parámetros clínicos, biológicos y radiológicos en pacientes chinos con cuadros críticos de COVID-19 (44,46).

Tabla 1.

*Diagnóstico de infección por SARS-Cov-2: interpretación de los resultados.*  
*Cardiovasc Res.2020, doi: 10.1093/cvr/cvaa106.*

rRT-PCR	Ig M	Ig G	DIAGNÓSTICO
-	-	-	Negativo
+	-	-	Fase inicial de la infección
+	+	-	Fase temprana de la infección
+	+	+	Fase activa de la infección
+	-	+	Fase avanzada de la infección
-	+	-	Estadio temprano / Posible falso negativo en PCR
-	+	+	Enfermedad en evolución
-	-	+	Fase de resolución de la infección

Tabla 2.

*Progresión de la infección por COVID-19 vs manifestaciones clínicas y analíticas.*

	Casos asintomáticos	Casos leves	Casos moderados "probable neumonía"	Neumonía con buen pronóstico	Neumonía con mal pronóstico (entre el 5° y 9° día)	Neumonía grave (SARS)	Neumonía muy grave con criterios de ingreso en UCI
<b>SINTOMATOLOGÍA</b>	Sin síntomas	Leve: Odinofagia Tos seca Artromialgias Diarrea Sin fiebre	Moderada: Dificultad respiratoria TA >90/60 mmHg Fiebre ≤38,5 °C	Neumonía radiológica unilobar limitada	Moderada: Dificultad respiratoria FR <30 rpm Fiebre >38,5°C	Grave: FR >30 rpm	Fallo respiratorio: Se precisa intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva FR >30 rpm Fallo multiorgánico
<b>PRUEBAS DE IMAGEN</b>	Sin evidencias de neumonía	Sin evidencias de neumonía	Neumonía sin evidencia de infiltrados	Neumonía radiológica unilobar limitada	Neumonía con infiltrados bilobares y/o progresión de las lesiones		
<b>ESTADO DE OXIGENACIÓN</b>	-	-	SO <sub>2</sub> basal >93%	SO <sub>2</sub> basal 90-93%	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300 mmHg	SO <sub>2</sub> basal <90%	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <270 mmHg
<b>ÍNDICES CLÍNICOS</b>	-	-	CURB-65 ≤ 1	CURB-65 >1	CURB-65 ≥ 2	SOFA ≥ 3	
<b>HEMOGRAMA</b>	-	-	-	Linfopenia <1000 mm <sup>3</sup>	Linfopenia <800 mm <sup>3</sup>	-	-
<b>FUNCIÓN HEPÁTICA</b>	-	-	Enzimas hepáticas ↑	Enzimas hepáticas ↑↑	Enzimas hepáticas ↑↑↑	Enzimas hepáticas ↑↑↑↑	
<b>FUNCIÓN RENAL</b>	Filtrado Glomerular estimado (FGe) normal	FGe disminuido	FGe gravemente disminuido	FGe gravemente disminuido	Insuficiencia renal		
<b>SOBREINFECCIÓN BACTERIANA</b>	-	-	-	PCT >0,5 ng/mL	PCT 0,5 - 10 ng/mL	PCT >10 ng/mL	
<b>REACTANTES DE FASE AGUDA Y MARCADORES INFLAMATORIOS</b>	-	DD ↑ Ferritina ↑	DD ↑↑ Ferritina ↑	DD ↑↑↑ Ferritina ↑↑↑ PCR ↑	DD ↑↑↑↑/24 h ó >1000 ng/mL Ferritina >500 µg/mL PCR ↑↑↑/24h LDH ↑↑	DD >1500 ng/mL Ferritina >1000 µg/mL PCR ↑↑↑ Fibrinógeno <200 mg/dL	
<b>CITOQUINAS</b>	-	-	-	-	-	IL6 >40 pg/mL	

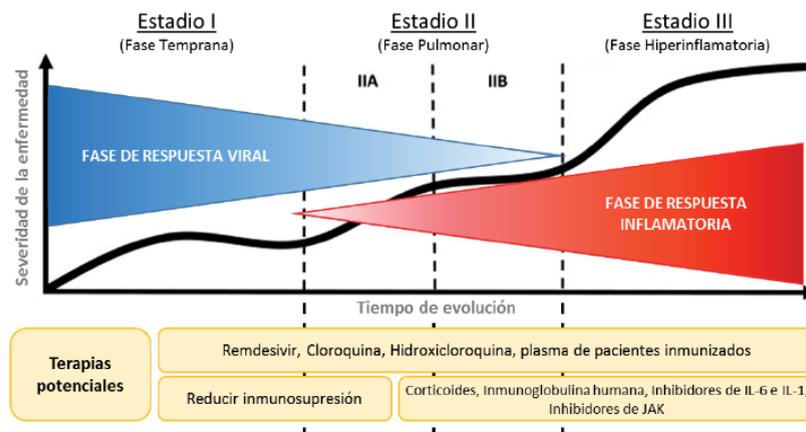


Figura 5.

*Clasificación de los estadios patológicos de COVID-19 y posibles objetivos terapéuticos. Adaptada de Hasan K.*

*Siddiqi. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, Journal of Heart and Lung Transplantation (2020).*

Por otra parte, la IL-1 también participa de forma marcada en la tormenta de citoquinas ya que la infección por el MERS-CoV causa piroptosis con liberación de IL-1 $\beta$ . A nivel fisiopatológico, el anakinra ejerce parte importante de su efecto mediante el bloqueo del inflammasoma NLRP3, que a través de la inactivación de la caspasa frena la liberación de IL-1 $\beta$  activa y la respuesta inflamatoria sistémica derivada de este inflammasoma (45-48) (Figura 6). En este contexto se han iniciado una serie de ensayos clínicos con estos inhibidores de IL-6 y IL-1, aunque de forma independiente, sin comprobar su posible teórico potencial sinérgico en SARS-CoV-2.

Aunque se han propuesto puntos de corte de algunos marcadores analíticos como referencia para iniciar o no el tratamiento con corticoides antes del inicio de la cascada de citoquinas (tabla 2), lo más adecuado podría ser un seguimiento analítico periódico de sus niveles, basado en el estudio de los cambios individuales de los pacientes con SARS-CoV-2 ponderados mediante criterios objetivos. Esta metodología debería estar fundamentada en el valor del cambio, la diferencia crítica y la variación biológica de los marcadores inflamatorios de fase aguda (49). Aunque está descrita la posibilidad de aumentar la potencia de predicción con el cambio combinado de varias magnitudes analíticas independientes (50), no hemos encontrado estudios dirigidos a conocer el comportamiento cinético de estos marcadores. Así, resultaría de gran interés estudiar el valor de referencia del cambio de la ferritina en este delicado contexto clínico, ya que podría tener un elevado valor predictivo de la aparición potencial de la fase inflamatoria en

pacientes subclínicos o pausintomáticos SARS-CoV-2. De esta forma se lograría el beneficio temprano de la terapia de corticoides en su ventana terapéutica más eficiente. En este sentido el laboratorio clínico, estudiando y aplicando la teoría del valor de referencia del cambio y el cálculo de las diferencias críticas, podría jugar un papel primordial, con ese valor añadido en el informe analítico, en el manejo terapéutico futuro e inmediato de esta infección.

### Marcadores analíticos de interés pronóstico

Como se ha expuesto anteriormente, la infección por el SARS-CoV-2 puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus, la activación de la coagulación podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria y la lesión renal y hepática aguda con los efectos directos del virus, la hipoxia y el shock. Los tres mecanismos patológicos pueden estar asociados con la muerte de los pacientes con COVID-19.

Hay estudios donde el descenso de albúmina y linfocitos y el aumento de LDH, neutrófilos y PCR están altamente correlacionados con la lesión pulmonar aguda, pudiendo postularse como predictores de severidad (31).

Además, los niveles de LDH y CK correlacionan con la eliminación del mRNA viral, en pacientes positivos COVID-19 después de tratamiento con antivirales, lo que sugiere que podrían predecir una respuesta favorable al tratamiento (51).

Se establecen como criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave los siguientes parámetros de laboratorio: IL-6 >40 pg/mL, dímero-D elevado (>1000 ng/mL), ferritina > 500 ng/mL, y SOFA (un sistema de puntuación basado en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, escala de coma de Glasgow, presión arterial media, bilirrubina sérica, plaquetas y creatinina) o qSOFA elevado.

Por su parte, son predictores de mortalidad la linfopenia y la disminución de albúmina, así como la neutrofilia, LDH, aminotransferasas, marcadores cardíacos, dímero D, PCT y PCR.

En el metanálisis realizado por Henry et. al se recomiendan como marcadores potenciales de progresión hasta enfermedad crítica al recuento de leucocitos y linfocitos, plaquetas, IL-6 y ferritina (22).

Las anomalías de laboratorio más comúnmente observadas en el estudio de Wang et al. (23) en 138 pacientes con neumonía COVID-19 hospitalizados, fueron la linfopenia con presencia de linfocitos activados, la prolongación del tiempo de protrombina y la LDH elevada. Comparando los pacientes ingresado en UCI con respecto a los que no necesitaron dicho ingreso, estos últimos presentaron sistemáticamente un mayor número de linfocitos y una disminución del resto

de parámetros analíticos. Estas anomalías indican que la infección puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. Estas alteraciones analíticas fueron muy similares a las observadas previamente en pacientes con infección por MERS-CoV y SARS-CoV-1 (2-5).

En este estudio se pudo estudiar longitudinalmente el perfil evolutivo de los resultados de laboratorio en 33 pacientes con neumonía (28 recuperados y 5 finalmente fallecidos). En el grupo de mal pronóstico, el recuento de neutrófilos, dímero D, niveles de urea y creatinina en sangre continuaron aumentando, mientras que los recuentos linfocitarios disminuyeron significativamente hasta el exitus. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus; la activación de la coagulación puede ser desencadenada por una respuesta inflamatoria intensa y sostenida; mientras que la lesión renal aguda se asocia a un fuerte tropismo renal del virus y la acción conjunta de los efectos directos en la función renal, la hipoxia y el shock (Figura 7). Es muy probable que estos tres mecanismos patológicos puedan estar asociados con la muerte de pacientes con neumonía COVID-19.

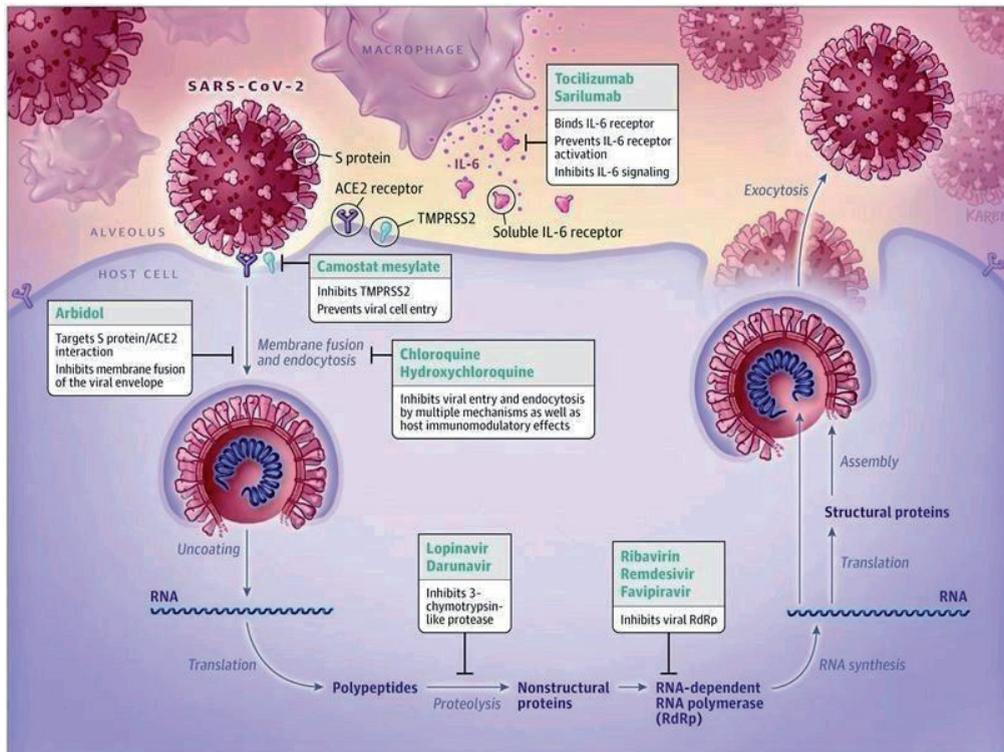


Figura 6.

Acción de los distintos fármacos en estudio para el tratamiento del SARS-CoV-2. Tomada de *Pharmacologic*

*Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA. Publicación online el 13 de Abril, 2020.*

**Marcadores analíticos de interés pronóstico**

Como se ha expuesto anteriormente, la infección por el SARS-CoV-2 puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus, la activación de la coagulación podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria y la lesión renal y hepática aguda con los efectos directos del virus, la hipoxia y el shock. Los tres mecanismos patológicos pueden estar asociados con la muerte de los pacientes con COVID-19.

Hay estudios donde el descenso de albúmina y linfocitos y el aumento de LDH, neutrófilos y PCR están altamente correlacionados con la lesión pulmonar aguda, pudiendo postularse como predictores de severidad (31).

Además, los niveles de LDH y CK correlacionan con la eliminación del mRNA viral, en pacientes positivos COVID-19 después de tratamiento con antivirales, lo que sugiere que podrían predecir una respuesta favorable al tratamiento (51).

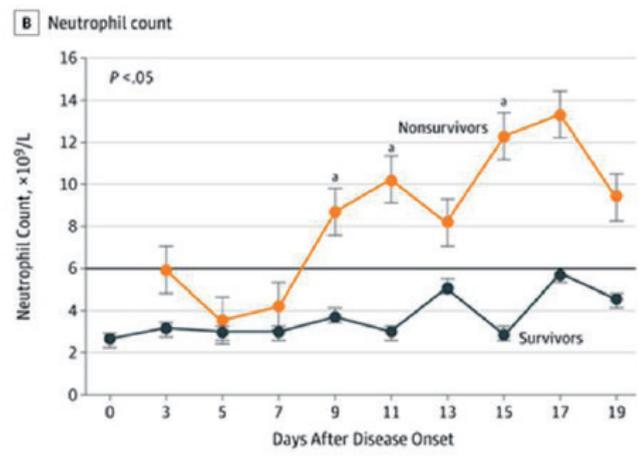
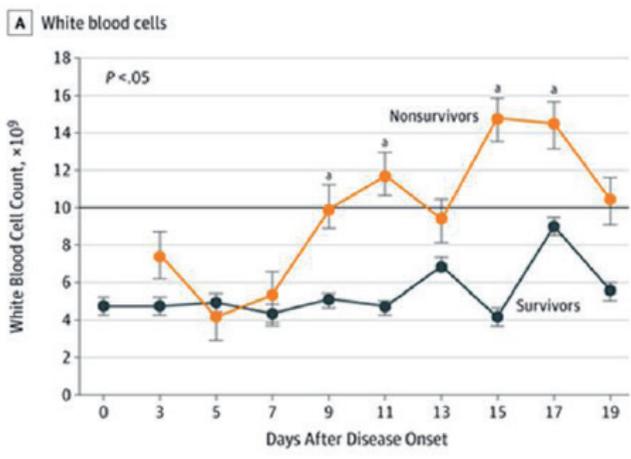
Se establecen como criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave los siguientes parámetros de laboratorio: IL-6 >40 pg/mL, dímero-D elevado (>1000 ng/mL), ferritina > 500 ng/mL, y SOFA (un sistema de puntuación basado en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, escala de coma de Glasgow, presión arterial media, bilirrubina sérica, plaquetas y creatinina) o qSOFA elevado.

Por su parte, son predictores de mortalidad la linfopenia y la disminución de albúmina, así como la neutrofilia, LDH, aminotransferasas, marcadores cardíacos, dímero D, PCT y PCR. En el metanálisis realizado por Henry *et. al* se recomiendan como marcadores potenciales de

progresión hasta enfermedad crítica al recuento de leucocitos y linfocitos, plaquetas, IL-6 y ferritina (22).

Las anomalías de laboratorio más comúnmente observadas en el estudio de Wang *et al.* (23) en 138 pacientes con neumonía COVID-19 hospitalizados, fueron la linfopenia con presencia de linfocitos activados, la prolongación del tiempo de protrombina y la LDH elevada. Comparando los pacientes ingresado en UCI con respecto a los que no necesitaron dicho ingreso, estos últimos presentaron sistemáticamente un mayor número de linfocitos y una disminución del resto de parámetros analíticos. Estas anomalías indican que la infección puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. Estas alteraciones analíticas fueron muy similares a las observadas previamente en pacientes con infección por MERS-CoV y SARS-CoV-1 (2-5).

En este estudio se pudo estudiar longitudinalmente el perfil evolutivo de los resultados de laboratorio en 33 pacientes con neumonía (28 recuperados y 5 finalmente fallecidos). En el grupo de mal pronóstico, el recuento de neutrófilos, dímero D, niveles de urea y creatinina en sangre continuaron aumentando, mientras que los recuentos linfocitarios disminuyeron significativamente hasta el exitus. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus; la activación de la coagulación puede ser desencadenada por una respuesta inflamatoria intensa y sostenida; mientras que la lesión renal aguda se asocia a un fuerte tropismo renal del virus y la acción conjunta de los efectos directos en la función renal, la hipoxia y el shock (Figura 7). Es muy probable que estos tres mecanismos patológicos puedan estar asociados con la muerte de pacientes con neumonía COVID-19.



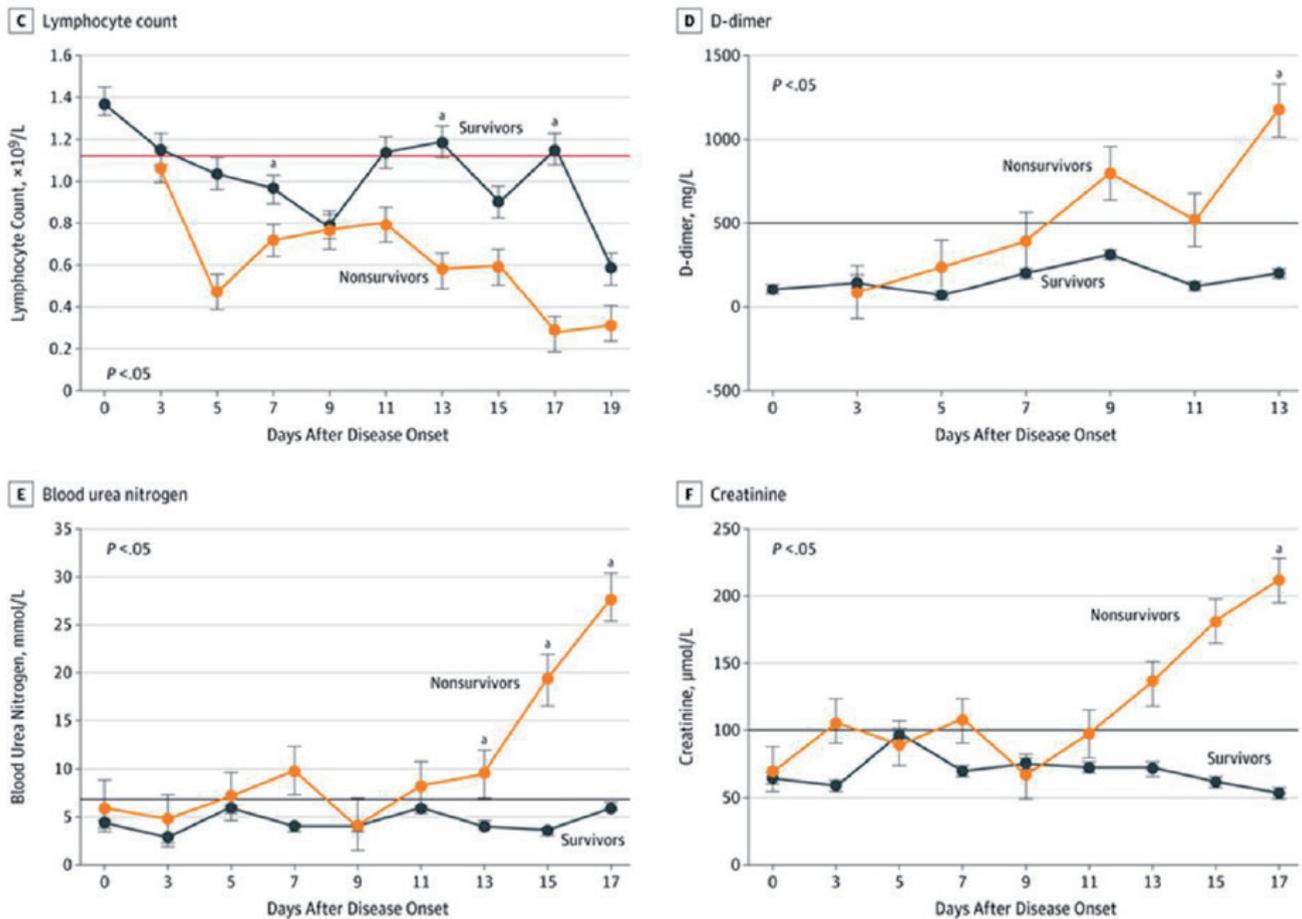


Figura 7.

Perfil dinámico de parámetros de laboratorio en 33 pacientes con neumonía COVID-19. Las líneas negras continuas muestran el límite normal superior de cada parámetro, y la línea continua roja muestra el límite normal inferior del recuento de linfocitos ( $p < .05$  para exitus vs sobrevivientes). Tomada de Wang et al.

## Tabla resumen

PARÁMETRO	SIGNIFICACIÓN CLÍNICA
<b>Hemograma</b>	
Linfopenia	Identifica disminución de la respuesta inmunológica
Leucocitosis	Coinfección bacteriana
Neutrofilia	Coinfección bacteriana, tormenta de citoquinas
Trombocitopenia	Coagulopatía
<b>Coagulación</b>	
Dímero D	Coagulopatía de consumo o trombótica en curso
Tiempo de Protrombina (PT)	
Tiempo de Protrombina parcial activado (APTT)	Coagulopatía en curso
Fibrinógeno	Coagulopatía de consumo en curso

## PARÁMETRO

## SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

## Bioquímica

Electrolitos	Identificación de desórdenes metabólicos
Glucosa	
Proteína C Reactiva (PCR)	Monitorización de la infección/ respuesta inflamatoria
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	Identificación de lesión pulmonar/ fallo multiorgánico
Aspartato Aminotransferasa (AST)	
Alanina Aminotransferasa (ALT)	Identificación de lesión hepática/fallo multiorgánico
Bilirrubina	
Albúmina	Identificación de insuficiencia hepática
Creatina Kinasa (CK)	Identificación de lesión muscular
Urea	
Creatinina	Identificación de lesión y/o insuficiencia renal
Troponina I	Identificación de lesión cardíaca
ProBNP	Identificación de insuficiencia cardíaca
Procalcitonina (PCT)	Identificación de coinfecciones bacterianas
Ferritina	Monitorización de la infección/respuesta inflamatoria
IL6	Identifica síndrome de tormenta de citoquinas

## Bibliografía

- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of Clinical Characteristics and Laboratory Findings of 95 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Retrospective Analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74.
- Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY; SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361(9366):1319-25.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20):1967-76.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20):1953-66.
- Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(4):660-94.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. Mar 3. pii://cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0198/ccIm-2020-0198.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0198. [En prensa].
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney International.* 2020;97(5):829-838.
- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.*

- 2020 Mar 26;21(1):74.
10. EMA – Human Medicines Division. Summary on compassionate use. 03/04/2020. EMA/178637/2020 Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-useremdesi-vir-gilead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-useremdesi-vir-gilead_en.pdf).
  11. Diao G, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu L, Wang G, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. 2020. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
  12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5):428-430.
  13. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 28;8(1):18-24.
  14. EMA- European Medicines Agency. Human Medicines Division. Product-information. Roactemra en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf)
  15. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr 3:102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537. [En prensa].
  16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1054-1062.
  17. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 29:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. [En prensa].
  18. Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Eppur Si Muove: ferritin is essential in modulating inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2018 Feb;191(2):149-150.
  19. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013 Aug 22;11:185.
  20. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G: New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun* 2008, 30:84–89.
  21. Galli C, Plebani M. Clinical laboratory and SARS-CoV-2 infection: where do we stand? *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0372/cclm-2020-0372.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0372. [En prensa].
  22. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 10. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0369/cclm-2020-0369.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. [En prensa].
  23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z.: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [En prensa].
  24. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001. [En prensa].
  25. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
  26. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL.: Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16doi:10.1515/cclm-2020-0188. [En prensa].
  27. Páramo, J.A. Una reflexión de José A. Páramo Hernández, del presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. DÍMERO D. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Disponible en <https://www.covid-19.seth.es/coagulacion-dimero-d-y-covid-19/>.
  28. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update.

- Front Med. 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8. [En prensa].
29. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 Apr 13. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244. [En prensa].
  30. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3):364-374.
  31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28;395(10229):1054-1062.
  32. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091. Erratum in: *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295.
  33. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 9;14(4):303-310.
  34. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020 Apr 1. pii: S0016-5085(20)30409-1.
  35. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, Lamers MM, Sikkema RS, de Bruin E, Chandler FD, Yazdanpanah Y, Le Hingrat Q, Descamps D, Houhou-Fidouh N, Reusken CBEM, Bosch BJ, Drosten C, Koopmans MPG, Haagmans BL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7). doi: 10.3201/eid2607.200841. [En prensa].
  36. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, Long X, Guo S, Zhao Z, Liu Y, Hu H, Xue H, Li Y. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect.* 2020; pii: S0163-4453(20)30175-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.051. [En prensa].
  37. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [En prensa].
  38. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0285. [En prensa].
  39. Vashist SK. In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics (Basel).* 2020 Apr 5;10(4). pii: E202. doi: 10.3390/diagnostics10040202.
  40. Lu H, Stratton CW, Tang YW. An Evolving Approach to the Laboratory Assessment of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25954. [En prensa].
  41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.
  42. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395: 473-5.
  43. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, Sun F, Yang S, Harypursat V, Tang SQ, Huang YQ, He XQ, Zeng YM, Li Y, Xu XL, Zhao T, Chen YK. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2020 Mar 5. doi: 10.1097/CM9.0000000000000791. [En prensa].
  44. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv: 20200300026v1.* 2020; Available on chinaXiv website. Accessed online 2020 Mar 28.
  45. Sonmez HE, Demir S, Bilginer Y, Ozen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 3329-35.

46. Watanabe E, Sugawara H, Yamashita T, Ishii A, Oda A, Terai C. Successful Tocilizumab Therapy for Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease: A Case-Based Review. *Case Rep Med.* 2016; 2016:5656320. doi: 10.1155/2016/5656320. Epub 2016 Sep 5.
47. Tayer-Shifman OE, Ben-Chetrit E. Refractory macrophage activation syndrome in a patient with SLE and APLA syndrome - Successful use of PETCT and Anakinra in its diagnosis and treatment. *Mod Rheumatol.* 2015;25: 954-7.
48. Jiang Y, Li J, Teng Y, Sun H, Tian G, He L, et al. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV. *Viruses.* 2019; 9:11(1). doi: 10.3390/v11010039.
49. Ricós C, Perich C, Domenech M, Fernández P, Biosca C, Minchinela J, Simón M, Cava F, Álvarez V, Jiménez CV, García-Lario JV. Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica. *Rev Lab Clin.* 2010; 3(4): 192-200.
50. Biosca C, Rico's C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem.* 2001; 47: 2146–8.
51. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, Liang Y, Ding X, Tan G, Tang S, Liu L, Liu Y, Pan Y, Wang Z. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 2020 Mar 29. doi: 10.1007/s00011-020-01342-0. [En prensa].

# LA CAPACIDAD DE RESILENCIA DE LA MEDICINA DE LABORATORIO DURANTE LA PANDEMIA DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19) INICIADA EN 2019

**CONTRIBUCIÓN DE:** Adv Lab Med 2020; 20200039. DE GRUYTER. Giuseppe Lippi y Mario Plebani.

En las últimas décadas, los tests de in vitro han sido objeto de reiterados y, a menudo irracionales, recortes, lo que ha contribuido a reducir los recursos técnicos y humanos en los laboratorios de todo el mundo [1]. Aunque, la mayoría de laboratorios están acostumbrado a trabajar bajo mínimos [2], la pandemia de enfermedad por coronavirus iniciada en 2019 (COVID-19) ha provocado una crisis mundial sin precedentes, que ha sobrepasado rápidamente la capacidad de respuesta de todo el sistema público de salud, incluida la de los laboratorios en los que se realizan las pruebas diagnósticas [3]. En su último informe, la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que más de 600.000 personas se han visto afectadas por el COVID-19 en todo el mundo, habiendo éste causado unas 33.000 muertes [4]. Especialmente alarmantes son las estadísticas epidemiológicas en algunos países como España e Italia donde, en poco tiempo, se alcanzará la cifra de 100.000 personas afectadas, con índices de mortalidad de entre el 8% y el 11% [4], similares a los del brote de síndrome respiratorio agudo (SARS, por sus siglas en inglés) anterior, causado por un coronavirus análogo [5]. Además, cerca del 20% de todos los casos de COVID-19 requieren hospitalización, bien en las unidades de cuidados intensivos, bien en cuidados críticos, lo que supone una carga adicional para los laboratorios clínicos, que deben proporcionar los resultados de tests críticos (esto es, urgentes) en el menor tiempo posible [6].

En esta "tormenta perfecta", una vez más, la medicina de laboratorio está demostrando su, por otro lado ya conocida, inherente resiliencia, que está permitiendo a los especialistas en medicina de laboratorio proporcionar de manera ininterrumpida los resultados de los análisis, para el diagnóstico, pronóstico y manejo de los pacientes con COVID-19. Existen varias líneas de evidencia que demuestran que el diagnóstico etiológico de la infección por SARS-CoV-2 (el coronavirus responsable del COVID-19) no sería

posible sin los análisis de laboratorio, ya que estos permiten la identificación del virus en muestras biológicas mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o a través del análisis de la respuesta inmunológica frente al virus, analizando la producción de anticuerpos. Aunque la precisión diagnóstica de la RT-PCR a partir únicamente de hisopos orofaríngeos y nasofaríngeos y de los análisis serológicos en suero o plasma no es la ideal, especialmente si estas pruebas se realizan en la misma semana en la que aparecieron los primeros síntomas (lo que se supone el 67% y el 38% de los casos, respectivamente), la combinación de estas dos técnicas diagnósticas puede mejorar la sensibilidad del diagnóstico en el laboratorio clínico en un 80% [7]. Entre 8 y 14 días tras la aparición de los síntomas, la sensibilidad combinada de la identificación de ARN del virus y la detección de anticuerpos se incrementa hasta el 97%, lo cual cumple los criterios óptimos de diagnóstico.

Además de contribuir al diagnóstico de las infecciones por SARS-CoV-2, la medicina de laboratorio es también esencial en la estratificación del riesgo, ya que los hemogramas y el análisis de biomarcadores inflamatorios, cardíacos, musculares, hepáticos, renales y de hemostasia son esenciales a la hora de identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones más graves del COVID-19, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el fallo multiorgánico, e incluso la muerte [8].

En este momento, ni los gobiernos ni las gerencias de los hospitales pueden negar que el brote de COVID-19 está causando la saturación de una sanidad pública que se encontraba ya de por sí cerca del abismo. Aunque no contamos con una bola de cristal con la que podamos predecir cuándo o cómo esta pandemia sin precedentes terminará, en caso de que lo haga,

debemos extraer algunas conclusiones. La respuesta local de los servicios de medicina de laboratorio al brote de COVID-19 en todo el mundo siempre ha sido eficaz, a pesar de los reiterados recortes. Debemos dar un reconocimiento al personal de los laboratorios clínicos por la eficiencia con la que realizan su labor. No obstante, dado que hasta ahora se ha estado trabajando con los recursos mínimos para poder realizar nuestro trabajo, se ha tenido que reclutar personal de manera urgente, a menudo mediante selecciones rápidas, así mismo habiendo tenido que adquirir más instrumental para poder hacer frente al incremento en la demanda de análisis, especialmente en áreas como la de biología molecular y serología. La escasez de algunos reactivos debido a las limitaciones impuestas a la acumulación de stock para reducir el gasto sanitario o a la incapacidad de los proveedores para responder a la demanda, han empeorado la vulnerabilidad de este sector. Por último, la incesante absorción de pequeños laboratorios por otros de mayor tamaño ha contribuido a aumentar la demora en los diagnósticos, retrasando de este modo la toma de decisiones clínicas en muchos lugares del mundo [9].

De este modo, concluimos citando el famoso dicho en latín "*herrare humanum est, perseverare autem diabolicum*", con el más sincero deseo de que seamos capaces de extraer un aprendizaje de la tragedia que estamos viviendo.

#### Financiación de la investigación:

No declarada.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han aceptado la responsabilidad del contenido completo del manuscrito ya prueban su envío.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Referencias

- Lippi G, Plebani M. The add value of laboratory diagnostics: the many reasons why decision-makers should actually care. *J Lab Precis Med* 2017; 2:100. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2017.12.07>.
- Lippi G, Plebani M. Cost, profitability and value of laboratory diagnostics: in God we trust, all others bring data. *J Lab Med* 2019; 43:1–3. <https://doi.org/10.1515/labmed-2018-0321>
- Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 19. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240> [Epub ahead of print].
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [Accessed 20 Apr 2020].
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med* 2020; 8: 497. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.157>.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 3. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>. [Epub ahead of print].
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28. pii: ciaa344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>. [Epub ahead of print].
- Henry BM, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical, and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
- Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta* 2019; 489:49–52. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.021>.

#### Autor para correspondencia:

##### Prof. Giuseppe Lippi:

Sección de Bioquímica Clínica,  
Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona,  
Piazzale L.A. Scuro, 10, 37134,  
Verona, Italy.  
Phone: +39 0458122970,  
Fax: +39 045 8124308,  
E-mail: giuseppe.lippi@univr.it

##### Mario Plebani:

Departamento de Medicina de Laboratorio,  
Hospital Universitario de Padua,  
Padua, Italy.  
<https://orcid.org/0000-0002-0270-1711>

# EL PROFESIONAL DE LA MEDICINA DE LABORATORIO ANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

**CONTRIBUCIÓN DE:** Adv Lab Med 2020; 20200032. DE GRUYTER. Antonio Buño Soto.

**Palabras clave:** coronavirus; COVID-19; Medicina de Laboratorio.

La actual pandemia declarada recientemente por la Organización Mundial de la Salud por la infección del nuevo coronavirus SARS2-CoV ha sido considerada como una alerta sanitaria que constituye una urgencia de salud pública de importancia internacional. La enfermedad comenzó a finales de diciembre pasado en Wuhan, provincia de Hubei en China y tras haber afectado de una manera muy importante tanto a China como a otros países de Asia, en estos momentos la propagación es de particular intensidad en Europa y Estados Unidos, habiendo sido diagnosticados pacientes en prácticamente todos los países del mundo [1].

En este siglo ya hemos asistido a distintos brotes de enfermedades causadas por virus que han supuesto un importante reto a nivel mundial. En 2002 se declaró un brote de neumonías por un nuevo patógeno, SARS Coronavirus. Años más tarde, en 2012 de nuevo otro Coronavirus causó un nuevo brote de infección respiratoria grave en Oriente Medio (MERS Coronavirus). En 2014 nos enfrentamos al mayor brote de enfermedad por el virus del Ébola que se originó en África Occidental. En algunos hospitales estos brotes motivaron la protocolización de la atención a pacientes con enfermedades de alta letalidad que en cierto modo ha sido aprovechado ahora.

Una irrupción tan rápida como la ocurrida en esta pandemia está cambiando rápidamente nuestras vidas de una forma inimaginable hasta hace bien poco y pone a prueba los sistemas sanitarios de todos los países afectados, entre ellos España. En estos momentos tan difíciles tenemos la obligación de ofrecer el mejor de los cuidados posibles a la población en general y a los pacientes en particular.

Como profesionales de la Medicina del Laboratorio no hemos sido ajenos a todo lo que está ocurriendo en nuestros hospitales y centros sanitarios. Desde el primer momento hemos sido pieza clave en la correcta organización de la asistencia. Desde el diagnóstico de la infección mediante la detección del virus en muestras de

vías respiratorias hasta las pruebas necesarias para el correcto seguimiento, pronóstico y ayuda en la toma de decisiones terapéuticas, el laboratorio clínico está siendo una pieza absolutamente fundamental en el complicado puzzle de esta nueva situación. Muchos compañeros viven esta experiencia con un espíritu de abnegada entrega con los pacientes, aunque en otras ocasiones se observan comportamientos más ilógicos quizás motivados por un temor irracional fruto del desconocimiento.

Nos hemos tenido que enfrentar en muy poco tiempo a numerosos y difíciles retos de los que pondremos algunos ejemplos:

- Hemos asistido a la paradoja de ver como nuestra actividad habitual casi se paralizaba mientras surgía una creciente demanda de atención a pacientes con la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID) hasta el punto de haberse convertido algunos hospitales en centros casi monográficos. Ello nos ha obligado a reajustar circuitos, protocolos y plantillas, asistiendo además a la merma de estas por el contagio de nuestros compañeros.
- También se nos ha pedido compaginar la reorganización de las tareas en nuestros servicios con ofrecer ayuda a otras ubicaciones del hospital para múltiples tareas. Incluso nos hemos visto abocados a organizar el laboratorio clínico de los "hospitales de campaña" que se han ido creando como apoyo a los ya existentes en tiempo récord y con enormes dificultades [2].
- Nos hemos tenido que revisar nuestros procedimientos de seguridad en el laboratorio y en algunos casos aprender a utilizar los equipos de protección individual. Nos han inundado de protocolos, recomendaciones y procedimientos que en muchos casos lejos de suponer una ayuda han contribuido a generar más confusión y, por, ende potencial caos entre nuestros compañeros.
- Ha habido que ejercitar nuestra capacidad de aprendizaje para formarnos en esta nueva entidad nosológica.

En un tiempo récord han surgido numerosas publicaciones relacionadas con el nuevo virus (unas 1500 a fecha de 28 de marzo en Pubmed) de las que era necesario seleccionar las más relevantes y hacer lectura crítica de ellas para poder entender la enfermedad, ver que pruebas aportan mayor valor, que relevancia tiene medir d-dímero en este contexto, por qué nos demandan la interleucina 6 en estos pacientes, qué sentido tiene medir ferritina, marcadores de infección si/no, qué aportan los marcadores cardiacos, es útil o no trabajar con perfiles de diagnóstico, seguimiento ingreso en UCI, [3] ... Todo ello sabiendo que nuestros compañeros clínicos esperan de nosotros cualquier ápice de ayuda que pueda aliviar su incertidumbre. Tengamos en cuenta que muchos de ellos han dejado por un tiempo de ser especialistas para pasar a ejercer de médicos con toda la humildad y el buen hacer del que son capaces.

Son momentos donde es necesario un liderazgo decidido desde las autoridades sanitarias hasta el último rincón de nuestros laboratorios. El entorno es muy cambiante y las decisiones se han de tomar de forma ágil, pero evitando caer en la precipitación. Es muy importante conservar la templeza suficiente en el atropellado día a día como para saber revisar la organización de nuestros servicios y laboratorios y adaptarla sobre la marcha en función de las circunstancias, en vez de caer en la tentación de ponemos en "modo hacer" porque la demanda lo requiere sin antes revisar si lo que hacemos tiene sentido. Saber tener la cabeza fría en estos momentos siempre suma.

Nuestros predecesores nunca nos contaron como enfrentarse a una situación así ni tampoco lo estudiamos en la universidad. Es momento de estar todos unidos, no solo como a nivel de la Medicina de Laboratorio sino con todos los profesionales de nuestros hospitales y centros de trabajo. Pongamos todo nuestro mejor saber hacer en marcha y confío que cuando pase esta

inusual situación sepamos reflexionar para aprender de nuestros errores. Será la mejor manera de estar bien preparados para la siguiente.

#### **Financiación de la investigación:**

No declarada.

#### **Contribución de los autores:**

El autor ha aceptado la responsabilidad del contenido completo del manuscrito ya prueban su envoi.

**Conflicto de intereses:** El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Referencias**

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Fecha de consulta: 30 Mar 2020.
2. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin Chem Lab Med 2020 Mar 19. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020; 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

#### **Autor para correspondencia:**

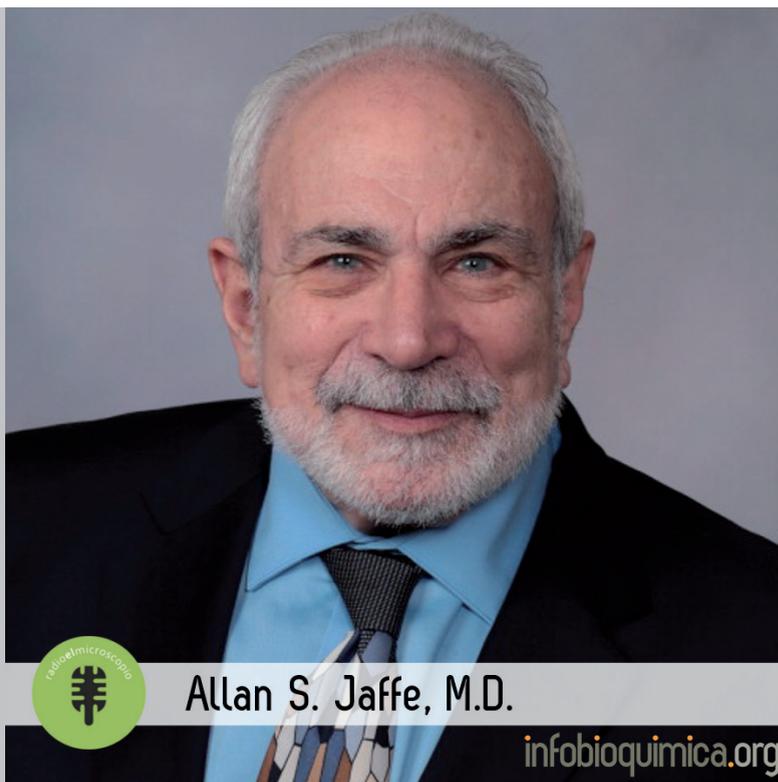
##### **Antonio Buño Soto:**

Servicio de Análisis Clínicos,  
Hospital Universitario La Paz,  
Paseo de la Castellana 261,  
Madrid 28046, Spain,  
Phone: +34 606276203,  
E-mail: [antonio.buno@salud.madrid.org](mailto:antonio.buno@salud.madrid.org)

# RUMBO A LA ELIMINACIÓN DE LA CK-MB EN LA SOSPECHA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Entrevista: *El Dr. Jaffe explica por qué se propone la eliminación de la determinación de CK-MB para el diagnóstico y estratificación del Síndrome coronario agudo.*

Traducción: Trad. Belén Landi  
Revisión y resumen objetivo: Bioq. Gabriela Mendicoa  
Solicitado para la DIV: Dra. BQF. María del Carmen Pasquel, corresponsal de Ecuador.



Allan S. Jaffe, M.D.

infobioquimica.org

Como Director de la División de los Servicios de Laboratorio en el Departamento de Medicina de Laboratorio en la Clínica Mayo (Minnesota, Estados Unidos) y Profesor de Medicina de Laboratorio y Patología, como así también de Medicina, Allan Jaffe ha dedicado su extensa carrera académica a investigar el uso de los biomarcadores para caracterizar la enfermedad cardiovascular aguda, uno de los motivos de consulta más frecuente en urgencias.

La descripción clínica y el electrocardiograma son fundamentales para su análisis. Sin embargo, cuando no aportan datos significativos, se deben analizar los parámetros bioquímicos para diferenciarla de otras entidades.

En esta entrevista, el Dr. Jaffe evalúa si la Creatina quinasa-MB (CK-MB) es prescindible en el diagnóstico y pronóstico en pacientes con infarto agudo de miocardio.

**Radio el Microscopio (REM):** ¿Qué determinaciones se les pide habitualmente para descartar un infarto a los pacientes que acuden con dolor en el pecho?

**Allan Jaffe:** Hay varios tests que se podrían utilizar, pero optamos por la prueba de troponina para aquellos pacientes que posiblemente sufren de infarto de miocardio. Por supuesto, se usarán otras pruebas si hay dudas de que el paciente pueda tener alguna otra enfermedad.

**REM:** ¿Por qué proponen eliminar la Creatina quinasa-MB (CK-MB)?

**AJ:** Hay varias razones por las que la troponina es mejor. En mi opinión, la Creatina quinasa-MB (CK-MB) no puede ofrecer nada. La CK-MB es un biomarcador inferior, de menor sensibilidad, menor especificidad y considero que no hay una circunstancia particular en la que tenga mayor utilidad. Si se quiere hacer junto a la troponina,

aumenta el costo y, lo que es más importante, puede generar confusión entre los médicos en la interpretación del resultado. O sea, pueden interpretar incorrectamente los valores de CK-MB y troponina.

**REM:** ¿Por qué se sugiere a la troponina como el marcador cardíaco de elección?

**AJ:** La troponina tiene una alta, incluso podría decirse casi perfecta especificidad para el daño cardíaco. Cuando se observan aumentos, no hay otro marcador cardíaco que tenga la misma especificidad. Además, debido a que hay más troponina en el músculo cardíaco, posee más sensibilidad que la CK-MB y que otros marcadores que se han propuesto. En conclusión: es un marcador específico y sensible.

**REM:** ¿La CK-MB agregaría algún valor al ser solicitada junto a la troponina?

**AJ:** En absoluto. De hecho, si se observan las circunstancias en las que la CK-MB está elevada y la troponina está normal, se ven pacientes con pronósticos excelentes que no presentan ningún problema cardíaco.

El aumento de CK-MB puede deberse a una enfermedad muscular esquelética aproximadamente en un 10% de los pacientes, dependiendo del estudio que se consulte. Puede ser confuso utilizar la CK-MB junto con la troponina, ya que no tiene la sensibilidad o especificidad diagnóstica además de que su costo es mayor.

**REM:** Si se elimina la CK-MB, ¿produciría un beneficio para los pacientes?

**AJ:** Reduciría sustancialmente el costo, siendo un beneficio para todos los pacientes. Podría discutirse si los médicos dejarían de malinterpretar cierta información, especialmente en los casos en que la CK-MB está en conflicto con la troponina. Dependiendo de las circunstancias clínicas, puede ser algo beneficioso.

**REM:** ¿Cuál es la situación en países en vías de desarrollo, como en Latinoamérica, donde la Creatina quinasa parece ser la única opción?

**AJ:** No puedo hablar por todas las regiones, pero puedo decirles que, si no hay otra alternativa que cuantificar la Creatina quinasa, el ensayo de Creatina quinasa-MB masa (CK-MB) es la opción preferida porque tiene mayor sensibilidad que el ensayo de actividad y es equivalente, en costo al de la troponina. Si se decide usar el ensayo de de Creatina quinasa masa, simplemente se sustituye la troponina.

Es sabido que existen ensayos de medición de actividad de CK-MB de menor costo, pero son aún menos sensibles y menos precisos que los ensayos de Creatina quinasa masa. Entiendo que esto puede suceder en la mayoría de los lugares. Pero optar por el ensayo CK-MB masa es un cambio fácil y neutral, al usar el ensayo de actividad, estarán privando a los pacientes del cuidado que merecen.

La entrevista con el Dr. Allan Jaffe (Estados Unidos), Director de la División de Servicios de Laboratorio del Departamento de Medicina de Laboratorio en la Clínica Mayo, fue emitida el: Miércoles 25 de octubre de 2017 en la emisión N°282 de la Radio El Microscopio.

El Microscopio es un programa de radio que se transmite a través de Internet en el cual se tratan exclusivamente temas de bioquímica clínica. La idea surge desde la necesidad de mejorar la comunicación entre todos los laboratorios clínicos de Iberoamérica y con la IFCC. Con el objetivo de difundir temas de interés científicos, estratégicos y de actualidad, disponer de un espacio para informarnos y conocernos, debatir nuestros problemas y encontrar soluciones.

El programa, de una hora de duración, se emite todos los miércoles a partir de las 13:00 hs., hora de Argentina (GMT - 03). Todos los programas emitidos podrán ser escuchados en cualquier momento a través del portal:

[www.infobioquimica.org](http://www.infobioquimica.org)



Las opiniones expresadas en las notas y artículos publicados son las de los entrevistados y no reflejan necesariamente las posturas u opiniones de la IFCC o de Infobioquímica.com.



**IFCC**

International Federation  
of Clinical Chemistry  
and Laboratory Medicine



# COMITÉ DE REDACCIÓN



**Dr. Raúl Girardi**  
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
rinconiberoamericanoifcc@gmail.com ria@ifcc.org  
Argentina



**Dr. Enrique Abraham Marcel**  
Sociedad Cubana de Patología Clínica  
abrahamm@infomed.sld.cu  
Cuba



**Dra. Alejandra Arias**  
Argentina



**Dra. Montserrat Blanes**  
Asociación de Bioquímicos del Paraguay  
mblaneg@gmail.com  
Paraguay



**Dra. María Jezabel Vite Casanova**  
México



**Dr. Antonio Rider**  
España



**Dr. Alejandra Cano**  
Presidenta de la Federación Nacional de Químicos Clínicos de México  
México



**Dra. Mª del Patrocinio Chueca**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio  
patrochueca@gmail.com  
España



**Dr. Roberto García**  
Fundación Bioquímica Argentina (FBA)  
rgarcia@fba.org.ar  
Argentina



**Licda. Zoila Rita García**  
Colegio Dominicano de Bioanálisis  
zoriga27@hotmail.com  
República Dominicana



**Dra. Alba Cecilia Garzón**  
Colegio Nacional de Bacteriólogos de Colombia  
albacgarzon@hotmail.com  
Colombia



**Lic. Santiago Fares Taie**  
Chair de la Fuerza de Trabajo de Jóvenes Científicos de la IFCC  
sfarestaie@hotmail.com



**Lic. Álvaro Justiniano Cortez**  
Miembro WG-IANT IFCC – TFYS- IFCC  
Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica  
Bolivia



**Dra. Beatriz Mina G.**  
Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica.  
beatrizmina477@hotmail.com  
Bolivia



**Dra. Elizabeth Guillén**  
Asociación de Bioquímicos del Paraguay  
megbarua@gmail.com  
Paraguay



**Mgter. Yaremi Juárez**  
Colegio Nacional de Laboratoristas Clínicos (CONALAC)  
sede@conalac.com.pa  
Panamá



**Licda. Ana Leticia Cáceres de Maselli**  
Asociación de Químicos Biólogos de Guatemala  
analeticiamaselli@yahoo.com  
Guatemala



**Dr. Ana María Piana**  
Asociación Bioquímica Uruguaya  
anapiana23@gmail.com  
Uruguay



**Henrique Reguengo, PharmD, MSc, EuSpLM**  
Sociedade Portuguesa de Medicina de Laboratorio (SPML)  
henrique.reguengo.sqc@chporto.min-saude.pt  
Portugal



**Dr. Amadeo Sáez Alquezar**  
Programa Nacional de Control de Qualidade (PNCQ)  
amadeo62@gmail.com  
Brasil



**Dr. Xavier Fuentes Arderiu**  
Emérito Fundador  
2461xf@gmail.com  
España



**Dr. Alvaro Justiniano Grosz**  
Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica  
laboratoriosmedicomp@hotmail.com  
Bolivia



**Dra. María del Carmen Pasquel**  
Sociedad Ecuatoriana de Bioquímica Clínica  
mariapasquelc@yahoo.com  
Ecuador



**IFCC**  
International Federation  
of Clinical Chemistry  
and Laboratory Medicine

Publicado por  
División de Comunicaciones y Publicaciones de  
IFCC (CPD, por sus siglas en inglés)

#### Editor

Dr. Raúl Girardi. Chair del Grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y traducciones. (WG-IANT). Director General Revista Diagnóstico *In Vitro*. Rincón Ibero-Americano. La Plata, Buenos Aires. Argentina

#### Circulación

La revista Diagnóstico *In Vitro* (DIV), se distribuye a todos los miembros de IFCC registrados para recibirla on-line y a todos los auspiciantes de IFCC.

#### Frecuencia

Cada 4 meses  
Febrero 2020  
Junio 2020  
Octubre 2020

Si desea publicar artículos de investigación, noticias, novedades y eventos referidos a las Ciencias y Medicina de Laboratorio en esta revista Diagnóstico *In Vitro* (DIV) enviar a:

Raúl Girardi  
IFCC Rincón Iberoamericano (RIA)  
E mail: [ria@ifcc.org](mailto:ria@ifcc.org)

 [rincon iberoamericano ifcc](#)

 [@RIA\\_IFCC](#)

El contenido de esta revista no puede ser reproducido parcial o totalmente sin la autorización de la División de Comunicaciones y Publicaciones (CPD por sus siglas en inglés) de IFCC.