



DIAGNÓSTICO IN VITRO

No. 19 - octubre 2021

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**

EDITORIAL

03

EN MEDIO DE LA DIFICULTAD RESIDE LA OPORTUNIDAD. ¿SIEMPRE?

NOVEDADES Y NOTICIAS

05

GRAN ÉXITO EN LA XIII JORNADA IBÉRICA VIRTUAL ORGANIZADA POR LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DEL LABORATORIO CLÍNICO (AEFA) Y LA ORDEM DOS FARMACÉUTICOS (OF)

07

II JORNADA INTERHOSPITALARIA 'ABORDAJE DE LA MUJER EMBARAZADA EN UN EQUIPO MULTIDISCIPLINAR: IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO'

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

09

ACADEMIA SEQC^{ML}, PROYECTO DE FORMACIÓN VIRTUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE LABORATORIO

11

COVID 19 Y SU IMPACTO EN LA CITOMORFOLOGÍA HEMÁTICA

26

BIG DATA E INTERVALOS DE REFERENCIA: MOTIVACIÓN, PRÁCTICAS ACTUALES, PRERREQUISITOS DE ARMONIZACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN Y FUTURAS PERSPECTIVAS EN EL CÁLCULO DE INTERVALOS DE REFERENCIA MEDIANTE MÉTODOS INDIRECTOS

REPORTAJE

35

REPORTAJE AL DR.H.B.WU PHD



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

EN MEDIO DE LA DIFICULTAD RESIDE LA OPORTUNIDAD. ¿SIEMPRE?

Por:

Dr. Raúl Girardi

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



En mayo de 2021 en una nota escrita por Benjamín Mueller para el *New York Times* se afirmaba que en gran parte del mundo desarrollado los pedidos de vacunas ya iban por los miles de millones de dosis, los casos de COVID-19 estaban disminuyendo y las economías estaban listas para renacer. Sin embargo, en muchas naciones menos desarrolladas, el virus continúa causando estragos, a veces sin control alguno, mientras que las campañas de vacunación se realizan con demasiada lentitud como para poder proteger incluso a los más vulnerables. Los reservorios de infecciones sin control podrían generar nuevas variantes que prolonguen la pandemia, tanto para las naciones pobres como para las ricas. La economía global podría sufrir pérdidas de billones de dólares.

Paradójicamente en julio de 2021 el presidente de Estados Unidos de América, Joe Biden dijo:

“¡La única pandemia que tenemos es la de los no vacunados!”

El presidente se enfrenta a la preocupante realidad del aumento en el número de casos y muertes por SARS-CoV-2 en Estados Unidos, y a las limitaciones para combatir la negación sobre las vacunas, habiendo provocado que los casos, las hospitalizaciones y muertes hayan aumentado entre las personas no vacunadas.

Aunque las tasas siguen siendo muy inferiores a las de principio de año, las autoridades están preocupadas por el cambio de tendencia y por lo que consideran enfermedades y muertes innecesarias.

En Iberoamérica, América Latina fue la región del mundo con más casos de enfermedad por SARS-CoV-2 durante meses. Con más de 840.000 muertos y según un informe de la comisión económica de Naciones Unidas, se registró cerca del 28 % de las muertes por Coronavirus a nivel mundial, pese a que en su territorio vive apenas el 8,4 % de la población del planeta.

España y Portugal han sufrido también destinos dispares. El primero encara su quinta ola desde que empezó la pandemia a comienzos del año 2020 y es el décimo país del mundo con más casos (más de tres millones) y la cifra de víctimas supera las 85.000. El segundo pasó de ser un ejemplo mundial por su rápida respuesta y allanamiento de la curva de contagios a verse sumido en un nuevo pico de contagios, después de haber pasado por una escalada violenta de casos entre octubre del año 2020 y marzo del corriente año que lo pone en el puesto 35 de los países con un total de contagios un poco más de 1 millón de casos.

La economía latinoamericana se contrajo un 7,7% y casi tres millones de empresas cerraron en el año 2020 a causa de la pandemia, sumando consecuencias secundarias de fuerte impacto. En el estudio observacional CorCOVID LATAM, una iniciativa de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC), que agrupa a las sociedades de cardiología del continente, en la que participaron 66 investigadores de 13 países (Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Paraguay, Perú, República Dominicana y Venezuela), se tomaron datos mediante una encuesta de 38 preguntas a 4.216 pacientes cardiometabólicos de Latinoamérica describiendo la situación que vivieron los primeros meses de cuarentena. Uno de cada tres pacientes (31,5%) refirió problemas para obtener sus fármacos, 17% reportó haber suspendido alguna medicación y 46,4% de los pacientes no tuvo contacto con sus médicos. En aquellos pacientes que habitualmente realizaban actividad física, la mayoría (61,3%) manifestó haber realizado menos de lo acostumbrado. Respetar una dieta saludable fue referido por apenas uno de cada siete (14,7%) y 11,3% de los voluntarios que se declararon consumidores de alcohol admitió haber aumentado la cantidad ingerida. Datos que probablemente lleven a complicaciones en pacientes con enfermedades crónicas como, diabetes, hipertensión arterial y patologías coronarias. Asimismo, un tercio presenta depresión grave. Los síntomas más frecuentes fueron anhedonia (79,4%), cambios psicómotores (64%) y trastornos del sueño (61,6%).

En palabras del Dr. Ricardo López Santi, líder del proyecto a la revista *Medscape en español*:

"El cambio de hábitos lo esperábamos. Lo que nos llamó la atención fueron las dificultades de acceso y abandono de fármacos y el impacto psicológico".

Los síntomas de depresión mayor fueron detectados en 1.590 personas (37,71% de la muestra) siendo más frecuente en mujeres, pacientes que tomaban más de cinco fármacos por día, con poco cumplimiento del tratamiento, bajo nivel de actividad física y bajo consumo de frutas y verduras. El Dr. R. López Santi expresa:

"Queremos emitir la alerta lo antes posible a través de los medios de comunicación y las sociedades científicas para que llegue a los ministerios y secretarías de salud".

El mismo concluye:

"Para eso los pacientes deben estar nominalizados, sus datos de contacto actualizados y no se debe esperar la demanda del paciente, porque es muy probable que muchos queden sin ningún tipo de supervisión. Y cuando el sistema de salud es quien provee los fármacos a los pacientes crónicos, debería asegurarlos por periodos más prolongados. Y también pensar en intervenciones de salud mental, tal vez de consultas por telemedicina".

Se requiere una estrategia de anticipación para evitar el empeoramiento clínico de los pacientes cardiometabólicos. La falta de seguimiento adecuado de los pacientes es una oportunidad perdida.

Oportunidad de vacunarse a tiempo, de recuperación económica y de la vida prepandemia, de poder elegir si hacerlo o no y cargar con las consecuencias, oportunidad de equidad en un mundo muy desigual, de estrategias de anticipación para evitar complicaciones y oportunidad de seguimiento adecuado de los pacientes afectados por COVID y/o sus consecuencias.

Sanar es una cuestión de tiempo, pero a veces también es cuestión de oportunidad (Hipócrates-Cos, 460 a. c.-Tesalia, 370 a. c.)

Muchas gracias.

Saludos cordiales.

Dr. Raúl Girardi

GRAN ÉXITO EN LA XIII JORNADA IBÉRICA VIRTUAL ORGANIZADA POR LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DEL LABORATORIO CLÍNICO (AEFA) Y LA ORDEM DOS FARMACÉUTICOS (OF)

El pasado 29 de mayo de 2021 se celebró la decimotercera Jornada Ibérica organizada con nuestros compañeros de Portugal.

Es el momento que aprovechamos para compartir conocimientos y experiencias, muy enriquecedoras para ambos países.

Quería por ello, hacer un recordatorio sobre un hecho fundamental en los principios de nuestra Sociedad Científica. AEFA es una Sociedad Científica “sin ánimo de lucro”, cuyos beneficios generados por actividades científicas son revertidos de forma equitativa a nuestros socios en forma de prestaciones sociales o científicas. Este hecho es fundamental porque ayuda a la sostenibilidad de las prestaciones de AEFA a sus socios, cumplimenta los objetivos más puros de Desarrollo Sostenible y hace que AEFA emerja en su continuidad, con dignidad, salud y longevidad en las Comunidades que nos rodean.

Esta Jornada, tradicionalmente se celebraba un año en España y otro en Portugal, pero por la situación de pandemia provocada por el SARS-CoV-2 se realizó en formato virtual. De esta manera perdimos el contacto físico; sin embargo, ganamos el poder ofrecer acceso a todo profesional del laboratorio desde cualquier parte del mundo.

En la Jornada Ibérica tratamos cuestiones de actualidad relacionadas con el laboratorio clínico, lo que nos permitió conocer los nuevos retos que se nos presentan. La Jornada se desarrolló del 29 de mayo al 4 de junio de 2021 desde la plataforma educativa de AEFA (www.eduaefa.es). Es importante destacar que el 29 de mayo hubo una actividad sincrónica consistente en 5 chats con todos los ponentes que participaron, esta actividad tuvo un gran éxito entre los asistentes puesto que se estableció un flujo bidireccional entre los docentes y los asistentes. Aquí percibimos el gran interés de los asistentes con los temas

Por:

Iratxe López Pelayo

Presidenta del Comité Científico de AEFA



seleccionados, puesto que se resolvieron numerosas dudas y se demostró el alto grado de conocimiento de los ponentes.

La Jornada Ibérica ha sido organizada por el comité científico de AEFA, quiénes han trabajado duro y coordinadamente para desarrollar un programa actual y de alto nivel científico. Durante la Jornada se abordaron en profundidad los desafíos que se nos presentan en el campo de la endocrinología asumiendo, como reto del laboratorio, conocer aspectos hormonales y metabólicos en la medicina transgénero, así como la utilidad de la coceptina como marcador indirecto de la vasopresina, y los parámetros hormonales relacionados con la infertilidad. Los ponentes desarrollaron estos temas con gran nivel y de manera muy didáctica. A continuación, se expusieron las especificaciones de calidad fundamentadas en la variación biológica y el estado del arte, y el modo de obtenerlas. Dentro de este simposio hubo una parte más práctica donde se describieron los pasos a seguir para la selección de especificaciones de la calidad analítica. Este simposio fue organizado por un grupo de expertos que llevan ya tiempo trabajando juntos con las especificaciones de calidad analítica.

La última parte de la Jornada se dedicó a los aspectos más novedosos del SARS-CoV-2. Primero, nuestros compañeros nos contaron

XIII Jornada Ibérica Virtual



29 de mayo a 4 de junio de 2021

under the auspices of



cómo los laboratorios en Portugal se organizaron y se están organizando para dar respuesta a la detección de SARS-CoV-2, lo cual nos brindó una gran oportunidad para aprender cómo otros países están gestionando las pruebas de laboratorio. Luego vimos la evolución de las diferentes determinaciones analíticas y sus técnicas de detección, y rendimiento diagnóstico. El último aspecto relacionado con el SARS-CoV-2 y que fue de última actualidad fue el de las vacunas, por lo que conocimos el impacto de eficacia y seguridad de las actuales ya comercializadas, así como las de aquellas que están en fase de investigación.

Los resultados de las encuestas nos han confirmado que conseguimos un programa muy completo, variado y de alto impacto científico, impartido por ponentes que son referentes en su área de conocimiento.

Además de participar los especialistas de laboratorio hemos querido que participaran ponentes de otras especialidades clínicas, puesto que es una de nuestras señas de identidad, trabajar en equipo y de forma interdisciplinar, los especialistas del laboratorio y los médicos clínicos, con el objeto de beneficiar a los pacientes y a nuestro sistema sanitario.

Es destacable el nivel científico de la Jornada esperado y alcanzado, y esto se demostró porque contó con el auspicio de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI), *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) e *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC). El gran éxito de la Jornada se demuestra con 221 inscritos de varios países y donde prácticamente el 95% de los asistentes recomendaría la asistencia a la Jornada.

AEFA continúa en la línea de la formación de calidad y sigue trabajando en nuevos proyectos. En febrero de 2022 se celebrará a priori con parte presencial y parte virtual la decimotercera Reunión Científica de AEFA con el tema: "El laboratorio en las enfermedades neurológicas", actualmente estamos trabajando para elaborar un programa interesante y actual.

Además, AEFA sigue apostando por la actualización permanente de los profesionales del laboratorio clínico, ofreciendo programas de formación virtual, de diferente formato y duración (programas de formación continuada, moocs, micro-cursos...), en aquellos temas de auténtica relevancia y actualidad para la medicina del laboratorio y el laboratorio clínico. Con más de 5.000 inscritos anuales en las diferentes modalidades de formación, AEFA ofrece una formación accesible, interactiva y acreditada que permite a los profesionales actualizar y aumentar su bagaje profesional.

Todas estas actividades pueden encontrarse en la página de AEFA, siendo muy sencillo el procedimiento de inscripción.

www.eduaefa.es



<http://tienda.aefa.es>



Esperamos sea de vuestro interés y os animamos a participar en cualquiera de nuestras actividades.

Estaremos encantados de contar con vosotros.

II JORNADA INTERHOSPITALARIA 'ABORDAJE DE LA MUJER EMBARAZADA EN UN EQUIPO MULTIDISCIPLINAR: IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO'

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Por:

**Dra. Blanca Montero
San Martín**

Facultativo Adjunto
Laboratori Clínic ICS
Lleida



Por:

Dr. Alex Larruzea Ibarra

Facultativo responsable
del laboratorio de
urgencias del Hospital de
Mollet



Aproximadamente, el 12% de las embarazadas en España presentan diabetes mellitus gestacional, una prevalencia que ha aumentado en los últimos años como consecuencia de diversos factores, entre los que destacan la mayor tasa de obesidad en la población y la edad más avanzada de las gestantes.

La diabetes mellitus gestacional se asocia a diversas complicaciones como mayor riesgo de preeclampsia, polihidramnios (acumulación excesiva de líquido amniótico), macrosomía, mayor mortalidad perinatal, miocardiopatía hipertrófica fetal, problemas respiratorios neonatales o complicaciones metabólicas en el neonato como puede ser la presencia de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia o policitemia. Además, si la gestante presenta hiperglucemias mantenidas durante la organogénesis aumentan los riesgos de tener un aborto espontáneo y anomalías congénitas. El tratamiento de las pacientes que padezcan una diabetes mellitus gestacional puede reducir el riesgo de presentación de estas complicaciones.

La diabetes gestacional es solo una de las patologías o condiciones que pueden afectar a las mujeres embarazadas. De hecho, la Dra. Blanca Montero San Martín, miembro del Grupo de Residentes y Jóvenes Científicos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio y del Laboratori Clínic ICS del Hospital Universitari

Arnau de Vilanova, Lérida, comenta que al igual que se observa un aumento de diabetes mellitus gestacional debido al aumento de la edad materna, también se ha observado una mayor prevalencia de Síndrome de Down, 1 caso cada 450 nacidos vivos. Asimismo, otras aneuploidías con elevada prevalencia son la trisomía del cromosoma 13 (Síndrome de Patau) y la trisomía del cromosoma 18 (Síndrome de Edwards) con prevalencias en torno a 2,25 casos por 10.000 y 6,86 cada 10.000, respectivamente.

Por ello, con el objetivo de visibilizar la importancia del embarazo como entidad clínica protagonista dados los numerosos cambios metabólicos que tienen lugar y las posibles patologías asociadas, se celebró la II Jornada Interhospitalaria 'Abordaje de la mujer embarazada en un equipo multidisciplinar: importancia del Laboratorio Clínico', organizada por el Grupo de Residentes y Jóvenes Científicos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), con la colaboración de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Comisión de Diagnóstico Prenatal y la Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica de la SEQC^{ML}.

La Dra. Montero nos explica que estas jornadas virtuales que se celebraron gracias a

la colaboración de todos los participantes, mantuvieron el programa inicial de abril de 2020 antes de que el SARS-CoV-2 invadiera nuestros laboratorios y nuestras vidas; ponen en valor la necesidad y los beneficios de los equipos multidisciplinares en el ámbito sanitario y por ello contaron con ponentes especialistas en Análisis Clínicos, Microbiología y Ginecología, miembros de las principales sociedades científicas nacionales correspondientes.

En el mismo sentido, el Dr. Alex Larruzea, del Servicio de Análisis Clínicos de la Fundación Sanitaria de Mollet afirmó que el objetivo de la jornada fue adquirir conocimientos sobre el abordaje del embarazo bajo un enfoque multidisciplinar. Por eso se trataron temas como la diabetes gestacional, la enfermedad tiroidea, la gestación desde el punto de vista microbiológico, el *screening* de aneuploidías, la preeclampsia y la importancia del laboratorio en el momento puntual del parto. Por ejemplo, la toma y manejo de las muestras de calota y cordón fetal es de vital importancia a la hora de dar resultados fiables y reales de la situación en la que se encuentra el feto. Para ello el laboratorio ha de actuar activamente y colaborar con el equipo clínico haciendo formación y asesoramiento en cuanto a la forma adecuada de procesar este tipo de muestras.

Asimismo, puesto que aproximadamente el 3% de los recién nacidos presentan algún tipo de anomalía congénita y una cuarta parte de estas son cromosomopatías, estas también se analizaron en el marco de las Jornadas.

La jornada contó además con una exposición de casos clínicos, que generaron debate para afianzar los conocimientos tratados durante cada sesión, subraya el Dr. Larruzea, quien también destacó la oportunidad que brinda este encuentro a residentes y jóvenes adjuntos de participar impartiendo una sesión en público, en este caso *online*, y la importancia de poder tratarse en un foro multidisciplinar, con profesionales sanitarios, tanto de distintas especialidades médicas como de distintas zonas geográficas.

Papel del profesional del laboratorio clínico en el equipo multidisciplinar

El abordaje multidisciplinar y la coordinación entre los diferentes profesionales en la atención a la mujer embarazada son especialmente importantes. Según la Dra. Montero, están ampliamente demostrados los beneficios del abordaje multidisciplinar en cualquier patología. El contacto entre los diferentes profesionales clínicos favorece el intercambio de puntos de

vista, dando lugar a la creación de nuevos algoritmos de trabajo que se traducen en una mejora en el diagnóstico de las pacientes, lo que supone una disminución en el tiempo, y una mejora en la gestión de la demanda y en el trato percibido.

En este contexto según la experta, el profesional de laboratorio debe ser miembro del equipo multidisciplinar de atención a la embarazada, aportando conocimiento sobre las pruebas realizadas, que contribuyan al diagnóstico y seguimiento de las posibles patologías.

En el mismo sentido se expresa el Dr. Larruzea, quien considera que, para llegar a un correcto diagnóstico de cada una de las patologías o situaciones especiales de la mujer embarazada, el profesional del laboratorio ha de asesorar al equipo clínico en cada una de estas situaciones, aconsejando, tanto en la toma de las muestras biológicas, como en los diferentes protocolos de actuación y los diferentes posibles resultados de las pruebas”.

Está claro que el profesional del laboratorio interviene en una gran variedad de aspectos durante todo el proceso del embarazo de la mujer: ayuda en el control del tiroides y la diabetes gestacional, colabora en las pruebas genéticas para detectar las aneuploidías más frecuentes, controla todo el aspecto microbiológico y participa en el correcto procesamiento e información de las pruebas que pueden realizarse en el momento del parto. Además, es muy importante la función de consultoría y asesoría del profesional del laboratorio al equipo clínico del hospital a la hora de solicitar las pruebas correspondientes, interpretar los resultados y establecer los protocolos de actuación”.

Es el caso de la diabetes mellitus gestacional en la que los profesionales de laboratorio deben participar de forma activa, desde el control de las condiciones preanalíticas en las que se extraen las diferentes muestras, hasta la gestión de la demanda de las pruebas y validación de los resultados. Los profesionales de laboratorio deben tomar parte en la creación de los diferentes algoritmos y en la investigación de nuevas metodologías analíticas. Recientemente, se han desarrollado métodos basados en espectrometría de masas en los que se observan diferencias en los perfiles metabólicos en pacientes con diabetes mellitus gestacional frente a personas sanas y que además, pueden identificar a las gestantes que serán normoglucémicas después del embarazo de aquellas que padecerán diabetes mellitus de tipo II postparto, en opinión de la Dra. Montero.

ACADEMIA SEQC^{ML}, PROYECTO DE FORMACIÓN VIRTUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE LABORATORIO



Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Por:

Dra. Imma Caballé
Martín



Presidenta de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})

La Sociedad Española de Medicina de Laboratorio ha puesto en marcha un nuevo proyecto de formación virtual dirigido especialmente a todos sus socios, bajo el nombre de ACADEMIA SEQC^{ML}.

Basado en una nueva y atractiva plataforma tecnológica, pretende ser un proyecto de formación accesible, dinámica y con contenidos de alto nivel científico para todos los profesionales de la Medicina de Laboratorio, ampliando así las posibilidades de formación que la SEQC^{ML} ofrece actualmente, mediante formatos más flexibles e innovadores.

Este nuevo proyecto se enmarca en el Plan Estratégico de la Sociedad dirigido a todos sus socios, facilitando el intercambio de información científica y poniendo a su disposición programas de actividades formativas online con un ambicioso proyecto de formación continuada virtual gratuita para sus socios o con cuotas muy reducidas.

Los dos pilares del proyecto: Compromiso y Formación

La Junta Directiva de la Sociedad confía en que esta nueva apuesta por la mejora de la calidad científico-técnica de los profesionales de la Medicina de Laboratorio resulte atractiva para los socios.

El compromiso de la entidad es ofrecer una formación continuada y a la carta de la mano de los mejores profesionales.

Para ello, se ofrecen diferentes recursos de alto valor como:

- Formación reglada y acreditada (créditos de formación continuada).
- Contenidos *online* y novedades del sector.
- Carta de vídeos de formación, cursos, jornadas y *webinars*.

Además, el acceso a la plataforma para los socios es gratuito, facilitando así su acceso a todo el contenido formativo.

Asimismo, todas las formaciones se grabarán y quedarán en el archivo documental de la Academia SEQC^{ML} en el apartado “a la carta” con más de 100 vídeos formativos.

Tipos de cursos y cuotas

Existen varios tipos de cursos: gratuitos, gratuitos solo para socios y de pago. Los cursos acreditados tendrán tarifas especiales para los socios.

Y también hay disponibles varios tipos de cuotas, dependiendo de si los cursos están acreditados en directo o en diferido, o si por el contrario no están acreditados.

La SEQC^{ML} fijará los precios en función de la duración del mismo o los créditos otorgados.

Áreas de conocimiento

Las áreas de conocimiento abordadas en este canal se centrarán básicamente en las representadas por las 27 comisiones y grupos de trabajo de la SEQC^{ML}, pero también se podrán organizar cursos con profesionales no pertenecientes a dichas comisiones e incluso que no formen parte del entorno SEQC^{ML}.

ACADEMIA SEQC^{ML}



Toda la oferta formativa quedará plasmada en la Agenda Interactiva que permitirá acceder de manera fácil e intuitiva a la misma.

Para ello, cada curso se engloba dentro de un área temática.

Opciones de colaboración de la Industria

Dentro de este entorno virtual, tendrán cabida actividades formativas de la industria que, sin duda, son necesarias para complementar una formación técnica e innovadora.

Esta colaboración puede llevarse a cabo en diferentes formatos, desde la colaboración puntual con jornadas organizadas por las comisiones, actividades formativas propias, o la celebración de *webinars* programados a lo largo del año, opción especialmente interesante para ambas partes.

Se establecerán diferentes tipos de colaboradores (Premium, colaboradores principales y patrocinadores), en función del nivel de colaboración que adquieran.

Programación

Tras el éxito de las Jornadas del Comité Científico virtuales celebradas del 1 al 5 de marzo con una increíble asistencia de participantes, incluidos profesionales de países de Latinoamérica como Panamá, Bolivia y Uruguay, la SEQC^{ML} ha puesto en marcha la Academia SEQC^{ML} con una programación para este año 2021 cuyo horario (entre las 16 y las 19h, aproximadamente) se ha elegido para facilitar que se pueda compaginar el trabajo y la formación y confiando también en que sea adecuado para los profesionales de Latinoamérica, que en el caso de que no puedan asistir en directo podrán visualizarlo en diferido.

Las sesiones realizadas en el primer semestre fueron:

1. *Interpretación de Elementos Traza Esenciales en procesos inflamatorios y COVID-19*. Día 11

marzo. Asistencia de 220 inscritos.

2. *Avances en Cribado Neonatal, para recién nacidos con atrofia muscular espinal*. Día 8 abril. Asistencia de 129 inscritos.

3. *Metodología de investigación clínica y análisis estadísticos específicos en la medicina de laboratorio*. Curso de 21 horas desde el 29 abril al 10 de junio. Asistencia de 58 inscritos.

4. *II Jornada residentes. Abordaje de la mujer embarazada en un equipo multidisciplinar. Importancia del Laboratorio clínico*. Día 15 de junio. Asistencia de 137 inscritos.

5. *El Laboratorio Clínico ante una nueva pandemia*. Patrocinado por Snibe. Día 5 de julio. Asistencia 82 inscritos.

Las sesiones previstas para el segundo trimestre son:

6. *Hevylite como biomarcador de respuesta al tratamiento en pacientes con mieloma múltiple*. Patrocinado por Binding Site. Día 14 septiembre.

7. *I Jornada de Programas de Garantía externa de la calidad*. SEQC^{ML}. Día 20 de octubre.

8. *Avances en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito*. Semana del 22 al 26 noviembre.

9. *Monitorización de la proteína monoclonal*. Patrocinado por Binding Site. Principios de diciembre.

Para el año 2022 se está trabajando ya en la organización de diferentes actividades formativas de las comisiones de la SEQC^{ML} con el apoyo de diversas casas comerciales con el fin de ampliar las posibilidades de formación para los socios y de esta manera contribuir a la mejora de la salud poblacional.

Si desea conocer más sobre la Academia-SEQC, se puede consultar en la página de la Sociedad:

<https://www.seqc.es/>



COVID 19 Y SU IMPACTO EN LA CITOMORFOLOGÍA HEMÁTICA

“UNA DE LAS EPIDEMIAS MÁS IMPORTANTES QUE EXISTE ENTRE LOS ANALISTAS CLÍNICOS ES LA DE NO REALIZAR EXTENDIDOS SANGUÍNEOS”
M. EN H. ENRIQUE DE JESÚS GONZÁLEZ CRUZ

AUTORES

M. en H. Enrique de Jesús González Cruz¹
Q.F.B. Alicia Díaz Contreras²
Q.C. Diego Hazel Gómez Aburto³
Q.C. Fabiola Elizabeth Rivera Rosado³
Q.C. Miguel Ángel de la Cruz Nicolás³

COLABORADORES

Ing. Alejandro Benítez Salazar⁴

COMUNICACIÓN CON LOS AUTORES

1. rensorlaboratorios@yahoo.com.mx
2. dagagomez13@gmail.com

CORRESPONDIENTE AL AUTOR

1. Responsable del Departamento de Hematología Diagnóstica y Jefatura del Laboratorio Clínico del Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa”. Calle Aguascalientes No. 100, Col. Aguacatal, Xalapa, Veracruz México. Tel: 012288433596-99, ext. 5170. Catedrático de la Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana; Xalapa, Veracruz, México.
2. Responsable de Tinciones en el Área de hematología, Laboratorio Clínico del Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa”.
3. Egresados de la Licenciatura en Química Clínica de la Universidad Veracruzana; Xalapa, Veracruz, México.
4. Egresado de Ingeniería en mecatrónica del Instituto Tecnológico Superior de Xalapa.

TÍTULO ABREVIADO

Abbreviated Title

“Covid 19 y su impacto en la citomorfología hemática”.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Bioanálisis Campus Xalapa de la Universidad Veracruzana.
Al Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa” de Xalapa Veracruz, México.

PALABRAS CLAVE

Keywords

COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Citomorfología hemática, Laboratorio clínico, Extendido sanguíneo.
COVID-19, SARS-COV-2, Coronavirus, hematic cyt morphology, clinical laboratory, blood smear.

RESUMEN

Summary

La enfermedad se describe como un proceso inflamatorio pulmonar que sobrepasa una simple neumonía de tipo viral, ya que desencadena la activación de diferentes mecanismos de inflamación, tanto local como sistémica e involucra diferentes órganos, produce alteraciones en la coagulación y la inmunidad, sobre todo en el adulto mayor con comorbilidades al incrementar la tasa de mortalidad. Realizar un extendido sanguíneo (1) como parte del estudio de la citometría hemática completa para el análisis morfológico de las células sanguíneas resulta una herramienta de valor pronóstico ya que nos indica la respuesta que se tiene ante el virus y el estadio en que se encuentra esta enfermedad, conocer la morfología más frecuente observada en pacientes con esta patología permite al analista clínico ofrecer un resultado más detallado del estudio para el diagnóstico que se encuentra en curso.

The sickness is defined as a pulmonic inflammatory process that surpasses the effects of a simple viral pneumonia, this triggers numerous inflammatory mechanisms, locally and systemically involving several different organs thus altering coagulation and immunity, this seems especially worrisome for the elderly with comorbidities increasing the mortality rate. To perform a blood smear as a part of the complete hematic cytometry for the morphological analysis of blood cells, prove a valuable prognostic tool since it indicates the response to the virus and the stage in which this disease is found. Knowing the common morphology observed in patients with such a pathology allows the clinical analyst to offer more detailed results for this diagnosis currently develop.

INTRODUCCIÓN

Panorama histórico:

- En diciembre del año 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei (China), se comunicaron una serie de casos con datos clínicos de neumonía de etiología desconocida.
- El 07 de enero de 2020 un grupo de investigadores, mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y cultivo viral, lograron identificar un nuevo virus, denominado “nuevo coronavirus 2019” (nCoV-2019).
- El 11 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró oficialmente la enfermedad desencadenada por nCoV-2019 como “enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)”.
- El Comité Internacional de Taxonomía de Virus denominó al virus como SARS-CoV-2.
- El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declara oficialmente el estado de pandemia mundial.

GENERALIDADES DEL SARS-COV-2

Los coronavirus (CoV) constituyen un amplio grupo de virus que pertenecen a la siguiente clasificación taxonómica:

Orden	Nidivirales
Familia	Coronaviridae
Subfamilia	Coronavirinae
Genero	Alphacoronavirus Betacoronavirus Gammacoronavirus Deltacoronavirus

Los CoV son agentes patógenos con distribución mundial, que pueden ser transmitidos a los animales y al hombre (2).

Debido a que los Betacoronavirus son zoonóticos, la vigilancia epidemiológica debería incluir también a los animales, ya que son hospedadores susceptibles.

La transmisión de los Betacoronavirus es animal-humano, pero se ha observado transferencia entre humanos.

Se han identificado 4 especies de CoV capaces de infectar a los humanos.

Betacoronavirus: HCoV-OC43, HCoV-HKU1.

Alfacoronavirus: HCoV-229E y HCoV-NL63 los tres primeros ocasionan enfermedades en las vías respiratorias superiores con manifestaciones clínicas que van de leve a moderada, pueden generar infecciones graves del tracto respiratorio en grupos de edad más jóvenes y adultos mayores o en pacientes inmunosuprimidos; mientras que al HCoV-NL63 se le ha asociado como la principal causa de bronquiolitis en niños (3).

La mutación en las proteínas de la superficie del CoV puede conducir a infecciones graves como el síndrome respiratorio agudo grave (causado por el SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del oriente medio (causado por el MERS-CoV).

Los Betacoronavirus SARS-CoV, MERS y SARS-CoV-2 comparten características específicas:

1. Son virus que con anterioridad no habían causado enfermedades en humanos.
2. Sus características clínicas: fiebre elevada, afección pulmonar y mortalidad, supera a las originadas por los virus de la influenza.
3. Los pacientes con comorbilidades tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte.
4. Debido a la atención hospitalaria, el personal de salud constituye un grupo de riesgo para adquirir infecciones por estos agentes patógenos (4).

ESTRUCTURA DEL SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus conformados por una única cadena de ARN de polaridad positiva, tienen forma esférica y desde su superficie se proyectan unas proteínas en forma de punta (proteínas “spike”), asemejando una corona solar (de ahí deriva su nombre).

Dos tercios del ARN viral, codifican 16 proteínas no estructurales, cuya función es reorganizar las membranas obtenidas del retículo endoplásmico rugoso en vesículas virales en las que se replica, que dura aproximadamente una semana (5). La parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales:

Proteína Spike (S): proteína glicosilada responsable de la unión y fusión del virus con las membranas celulares. Conformada por dos subunidades: la S1 que determina el grado de tropismo celular por el receptor específico y la S2, que media el proceso de fusión de la membrana celular con el virus (6, 7, 8).

Proteína M: responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y formación de la envoltura viral.

Proteína E: se encuentra en pequeñas cantidades y participa en la producción y maduración de la partícula viral.

Ambas proteínas se encargan del ensamblaje del virus y la formación de las envolturas virales maduras.

Proteína N: forma la nucleocápside helicoidal, necesaria para el empaquetamiento de este durante el ensamblaje y contribuye a los mecanismos de evasión viral.

Además de estas proteínas estructurales, SARS-CoV-2 posee en su superficie la Hemaglutinina-esterasa (HE) proteína que se fija a residuos de ácido siálico en la membrana plasmática de la célula huésped y la esterasa hidroliza grupos acetilo. Potencia el ingreso a las células huésped y la patogénesis de los coronavirus (8).

Una vez completado el ingreso al citoplasma, la nucleocápside del virus se libera y permite la salida del ARN genómico viral (9). Una vez allí, la traducción del extremo 5' del ARN viral produce la ARN-polimerasa dependiente de ARN. Esta polimerasa utiliza el ARN viral como plantilla para generar ARN mensajeros (ARNm) específicos del virus a partir de cadenas subgenómicas negativas intermediarias. La traducción de los ARNm subgenómicos genera proteínas virales estructurales y no estructurales. Cuando se han producido suficientes proteínas virales estructurales y ARN

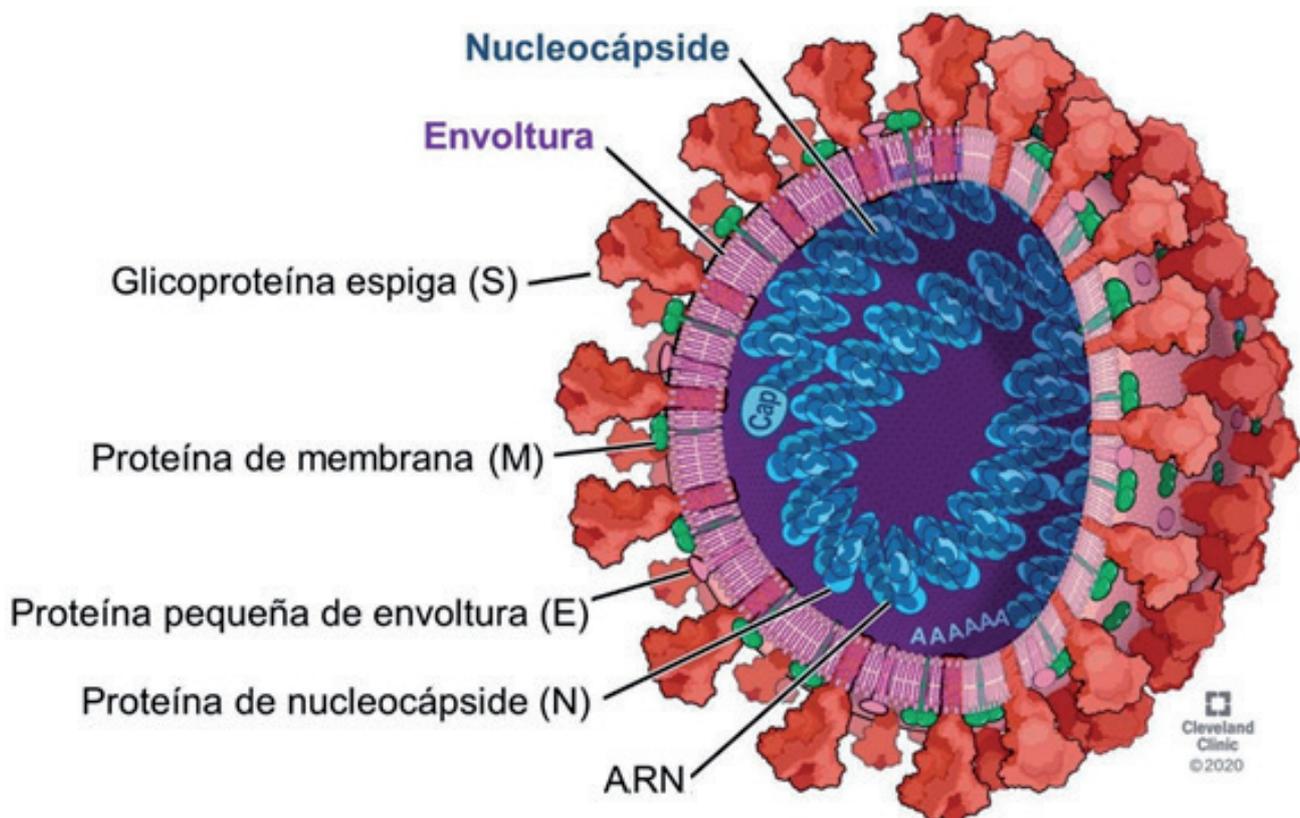


Figura 1.
Estructura del coronavirus SARS-CoV2 (Modificado) (16)

viral se combinan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas entonces brotan dentro del compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi.

De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o con la muerte del paciente (10, 11).

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Inmunidad innata

La respuesta inmune innata ocurre *in situ*. Las células del sistema inmune innato se trasladan a los ganglios linfáticos regionales, o localizados dentro del mismo epitelio respiratorio, donde mediante sus receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) identifican moléculas intrínsecas presentes en los patógenos, es decir, a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Los receptores involucrados en el reconocimiento viral son principalmente los receptores tipo Toll (TLR) de los cuales los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 se asocian con el reconocimiento de los PAMPs de SARS-CoV-2 (11). La vía de señalización de los TLR induce en la célula infectada la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina-6 (IL-6), las cuales activan el endotelio para atraer a células del sistema inmune adaptativo. La producción de interferones de tipo inflamatorio o tipo I (α y β) es importante frente a la respuesta anti-viral, ya que suprimen la replicación y diseminación viral en etapas tempranas.

Inmunidad adaptativa

Tras la opsonización, los macrófagos fagocitan a las células muertas por la infección viral, posteriormente estos expresan en su superficie marcadores de activación (moléculas del MHC-II), viajan por los capilares linfáticos a los ganglios linfáticos cercanos para llevar a cabo la sinapsis inmunológica con los linfocitos T *helper* (LTh) en la que ocurre una presentación antigénica mediante su receptor (TCR) el cual reconoce los péptidos del virus. Cuando los LTh reciben las señales adecuadas (reconocimiento de péptido y señales de coestimulación en el macrófago) se activan y empiezan a proliferar y a producir diferentes patrones de citocinas.

Si en el microambiente donde se lleva a cabo la presentación del antígeno existen muchas

citocinas proinflamatorias, el linfocito Th se diferencia como Th1 y produce grandes cantidades de interleucina-2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ) que estimulan a los linfocitos NK (*Natural Killer*) y linfocitos citotóxicos (CD8+) para llevar a cabo la citotoxicidad y muerte por apoptosis de las células infectadas por el virus.

Al activarse la respuesta inmune en el ganglio, existen citocinas (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13) que favorecen la diferenciación de algunos LTh hacia Th2. Estos producen más IL-4 e IL-10 que, en conjunto con el IFN- γ de los LTh1, favorecen que los linfocitos B que reconozcan antígenos virales produzcan anticuerpos IgG, los cuales evitarán la viremia y generarán protección a largo plazo.

La producción de IgA en la mucosa respiratoria es importante porque evitará la adherencia del SARS-CoV-2 a su receptor Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), en caso de volver a tener contacto con el virus en el futuro.

FISIOPATOLOGÍA

El receptor principal del SARS-CoV-2 es ACE2, este se halla en diversos tipos celulares, como las células epiteliales bronquiales no ciliadas, otras epiteliales de vías respiratorias altas, las epiteliales alveolares, células endoteliales de los vasos sanguíneos a este nivel, en el miocardio, riñones, hígado y sistema nervioso central.

El virus penetra en el cuerpo a través de la inhalación de partículas contaminantes, principalmente gotitas y aerosoles de pacientes infectados, que primero se aloja en el tracto respiratorio superior y luego llega a los pulmones. Infecta principalmente células epiteliales de la faringe, laringe, alvéolos, macrófagos alveolares y células endoteliales (12).

El mecanismo de invasión surge tras el reconocimiento celular entre el virus y el receptor ACE2 expresado en los neumocitos tipo II y las células epiteliales ciliadas. La subunidad 1 de la proteína S interacciona y se une al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que la subunidad 2 determina la fusión de la envoltura vírica con la membrana de la célula huésped (13).

Para que el virus complete la entrada en la célula hospedadora, la proteína S debe ser escindida por la enzima proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). La escisión de la proteína S ocurre en 2 diferentes posiciones de la subunidad S2, esto contribuye a la separación de la unión RBD de la subunidad

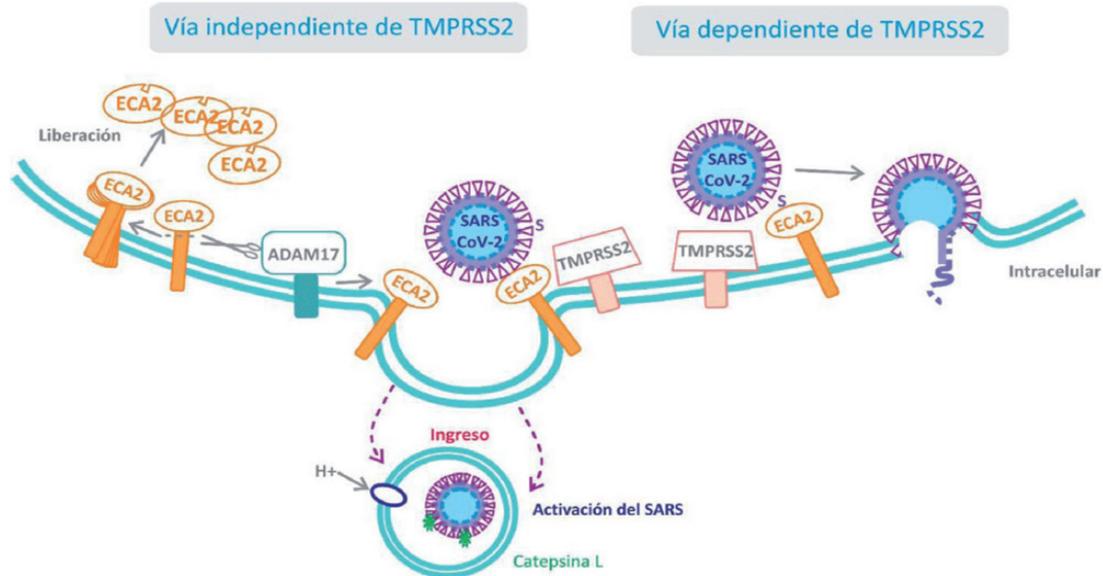


Figura 2.

Esquema de las 2 vías de invasión del virus SARS-CoV-2 a la célula huésped. ADAM17: Proteína transmembrana disintegrina y metaloproteasa 17; ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2; TMPRSS2: Serina-proteasa transmembrana tipo II. (13)

S1 con el receptor ACE2 y a la posterior fusión de las membranas, facilitando así, la entrada del virus mediante endocitosis (14).

En las células huésped que no expresan TMPRSS2, existe una vía de entrada alternativa, en la que el virus utiliza proteasas endosomales: Catepsina B y L (dependiente de pH) para el cebado de la proteína S. Después de la interacción Proteína S-ACE2 y la fusión de la membrana, el virus ingresa a la célula utilizando el compartimento endosómico junto con el receptor ACE2. Este endosoma temprano se convierte en un endosoma tardío y se fusiona con un lisosoma para formar un endolisosoma. En este momento, el virus abandona el endolisosoma y llega al citoplasma (15).

Durante la fase aguda de la enfermedad se produce la liberación de citoquinas y quimiocinas responsables del efecto patogénico, la inundación de estos productos químicos desencadena lo que se conoce como "tormenta de citoquinas".

Alteraciones provocadas

Nivel orgánico/sistémico

Las implicaciones funcionales del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en la enfermedad COVID-19 incluye un empeoramiento progresivo de los desequilibrios

de ventilación/perfusión y una pérdida de reflejos de vasoconstricción hipóxica, con un componente marcado de trombosis pulmonar microvascular, como lo sugieren las elevaciones de lactato deshidrogenasa, la proteína C reactiva y el dímero D.

Existe un factor de riesgo muy importante de infección bacteriana secundaria que se produce generalmente con los días de evolución, sobre todo en los pacientes ventilados con sepsis que se generaliza y provoca la destrucción de hematíes, ocasionando liberación de hemoglobina con separación del grupo hem y los enlaces capaces de captar el oxígeno, lo que explica la hipoxemia severa sin un daño pulmonar tan evidente en un gran número de casos, aumento del hierro libre (el hierro liberado en la circulación es tan tóxico que causa un poderoso daño oxidativo a los pulmones) y la ferritina. Estos últimos producen graves daños en diferentes órganos.

La ferritina es un reactante de fase aguda, conformada por las subunidades H y L, y la síntesis es inducida por diferentes estímulos inflamatorios, incluidas citocinas como IL-6. La subunidad H funciona como una molécula inmunomoduladora con funciones proinflamatorias e inmunosupresoras, por lo tanto, concentraciones elevadas de ferritina se asocian significativamente con un mayor riesgo de desarrollar SDRA.

Nivel inmunológico

El daño ocasionado por la activación del complemento, además de causar daño endotelial, se encarga de reclutar leucocitos mediante los fragmentos C3a y C5a del complemento, se da una liberación local de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8 e IFN- γ , como resultado, los linfocitos, neutrófilos, monocitos y macrófagos, ejercen sus funciones proinflamatorias ocasionando daño en los tejidos vecinos y el endotelio vascular. La inmunidad innata se afecta, los linfocitos, macrófagos y monocitos son invadidos por las partículas virales, que después de reproducirse terminan destruyendo la célula.

La célula infectada induce la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF α e IL-6, esta potente activación de citocinas promueve la apoptosis de los linfocitos y provoca la atrofia de los órganos linfoides, disminuyendo así la regeneración de los linfocitos (linfopenia).

Nivel hemostático

Las citoquinas y quimiocinas son responsables de la respuesta inflamatoria pulmonar, pero también del proceso inflamatorio del endotelio de los vasos sanguíneos.

En la primera es responsable del cuadro de neumonía viral comunicado desde el inicio de los casos, al que se añade con los días la complicación de la sobreinfección bacteriana que lo hace aún más grave.

En los segundos se afecta la microvasculatura con inflamación del endotelio (endotelitis), liberación de más citocinas inflamatorias, producción de fibrina a partir del fibrinógeno, agregación plaquetaria y microtrombosis pulmonar y en otros órganos, también trombosis en grandes vasos. Este nuevo hallazgo sugiere que puede haber una afección a nivel hemostático que es más letal que la propia neumonía viral.

La fisiopatología de la coagulopatía es compleja en estos casos y obedece a la interrelación entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático con componentes de la respuesta inmunitaria innata. Induce la producción de citocinas junto con la expresión de factor tisular. El aumento de citocinas puede ser la causa de la inflamación pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso, que a su vez estimularía la fibrinólisis pulmonar y producirá el incremento del dímero D que se detecta en estos casos. Además, el aumento de la

expresión de factor tisular es un importante activador del sistema hemostático. Finalmente, la activación del endotelio, las plaquetas y otros elementos leucocitarios van a producir un desequilibrio en la producción de trombina, con el consiguiente depósito de fibrina que produce una microangiopatía y daño tisular.

El dímero D aumenta por degradación de la fibrina, se produce trombocitopenia, así lo demuestran los primeros resultados de las autopsias que muestran coágulos muy dispersos en múltiples órganos: coágulos de vasos grandes incluida la trombosis venosa profunda (TVP) en las piernas y la embolia pulmonar (EP) en los pulmones, corazón (donde además se produce una miocarditis), coágulos en las arterias que causan accidentes cerebrovasculares; y pequeños coágulos en pequeños vasos sanguíneos en todos los órganos, provocando complicaciones como síndrome de daño multiorgánico, shock y arritmias cardíacas graves.

FASES DEL PROCESO INFECCIOSO CON RESPECTO A LA MORFOLOGÍA HEMATOLÓGICA PRESENTE

Durante el desarrollo natural de la enfermedad, la activación de diferentes mecanismos inmunológicos provocados por la patogenicidad del virus, desencadena la sobreproducción de las diferentes estirpes celulares principalmente de leucocitos, todos los eventos celulares y enzimáticos generados durante el combate de la infección provoca en la celularidad alteraciones de tipo morfológico y en muchos casos cuantitativas, que son indicativos de la gravedad o la fase con la que se cursa en determinado momento.

Es imperativo para el profesional clínico y de laboratorio, establecer los criterios para el análisis de muestras hematológicas provenientes de pacientes con COVID-19, partiendo del entendimiento del proceso infeccioso viral y los mecanismos que este activa, para poder generar resultados de valor pronóstico y monitorizar las alertas que puedan surgir antes de que el paciente presente mayores complicaciones.

La respuesta inmune mediada por células fagocíticas y células NK principalmente, actúan como la primera barrera de defensa que se desarrolla ante la infección e intervienen inmediatamente para contrarrestar la replicación viral.

FASE I - INFECCIÓN TEMPRANA

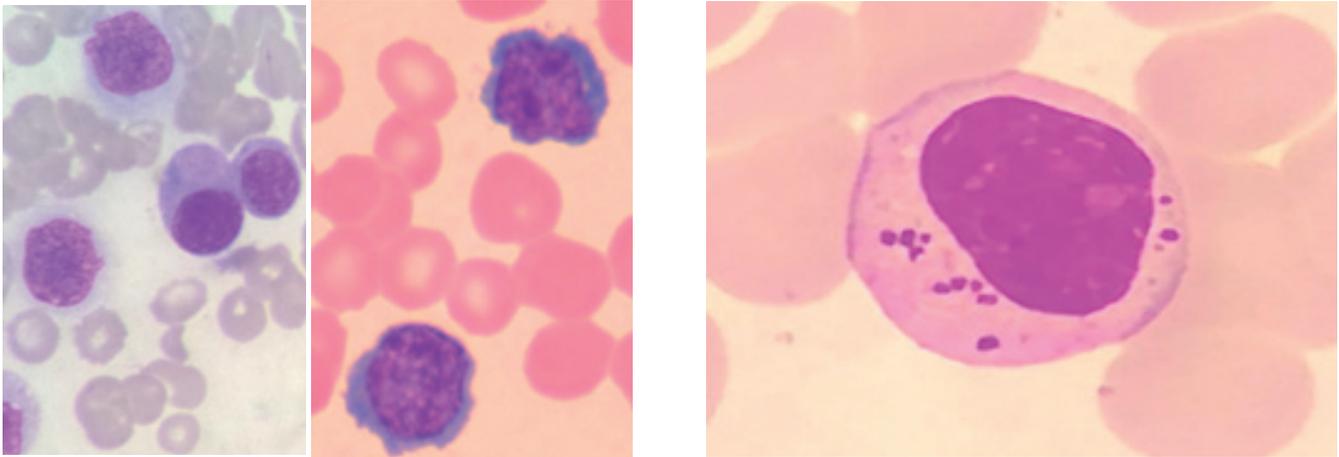


Imagen 1.

En ambas imágenes se observan linfocitos de escaso citoplasma basófilo y de aspecto plasmocitoide con cambios morfológicos visibles que demuestran cambios de activación hacia el linaje de los linfocitos T. Sangre periférica. Tinción de Wright.

Imagen 2.

Se observa célula de tamaño medio a grande, abundante citoplasma que evidencia gránulos azurófilos, cromatina gruesa, morfológicamente corresponde a linfocito NK. Sangre periférica. Tinción Wright.

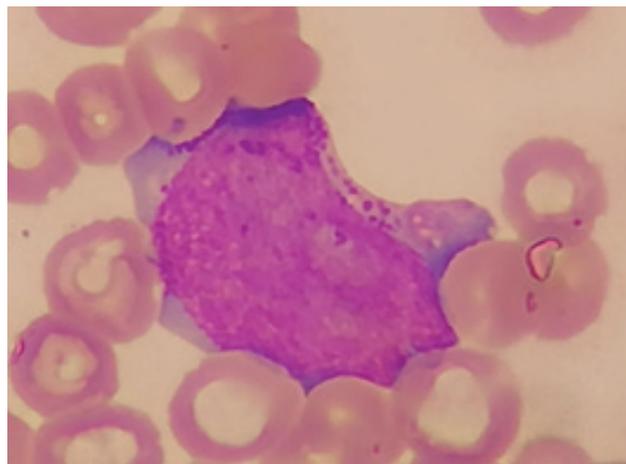


Imagen 3.

Se observa célula de gran tamaño, citoplasma basófilo, cromatina laxa-gruesa, evidencia nucleolos, granulación azurófila, se adosa fácilmente a los eritrocitos y al hacerlo intensifica su basofilia citoplasmica, morfológicamente corresponde a linfocito T activado. Sangre periférica. Tinción de Wright.

FASE I (FASE DE INFECCIÓN TEMPRANA)

Durante el inicio de la infección, en la **Fase I**, el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia, cursa con sintomatología leve, los pacientes manifiestan tos seca, fiebre y en algunos casos, vómitos y diarrea; suele aparecer linfopenia. La celularidad correspondiente a esta etapa inicial de la enfermedad es la que conforma la respuesta inmune innata (Imágenes 1 y 2), cuya función es iniciar el reconocimiento del patógeno, desarrollar señalización para el reclutamiento de las células del sistema inmune adaptativo y generar lisis de las células infectadas por el virus.

Linfocitos T activados

Durante la infección producida por el virus se lleva a cabo el renacimiento del mismo a través de mecanismos de presentación antigénica por las células dendríticas en donde, por medio de un proteosoma, extraen un péptido que será reconocido por los linfocitos T mediante su receptor TCR para posteriormente madurar a linfocito T activado (Imagen 3), el cual tendrá una función citotóxica que desencadenará la destrucción de las células infectadas por el SARS-CoV-2 y comenzará a producir INF- γ para la activación de la estirpe monofagocítica.

Neutrofilia

La evolución de la enfermedad aguda a crónica con alteraciones a nivel pulmonar debido a la respuesta hiperinflamatoria provoca una infiltración masiva de neutrófilos en el parénquima pulmonar y como consecuencia un aumento en el recuento de neutrófilos en sangre.

La neutrofilia se asocia con una progresión de la enfermedad, un mayor riesgo de SDRA y la muerte.

FASE II (FASE PULMONAR):

el virus se ha diseminado a nivel pulmonar; continúan la tos y la fiebre; la neumonía puede ser leve o cursar con signos de gravedad (taquipnea, hipoxia); hay una elevación en los valores de dímero-D. A partir de esta fase, la evolución puede ser favorable, con eliminación del virus (detectable por la disminución de la carga viral) y paulatina

desaparición de los síntomas, o el enfermo puede entrar en el estado crítico.

Tras el estudio de la citometría hemática, se evidencia una considerable linfopenia, presencia de linfocitos NK y un aumento considerable de neutrófilos (Imágenes 4, 5 y 6).

Linfocitos granulares NK, cuya función principal es la destrucción del ARN viral, mediante lisosomas secretores:

- Granzimas: estimulan el proceso de apoptosis de las células infectadas.
- Perforinas: perforan la membrana de la célula infectada y generan un canal por el que van a penetrar hacia el citoplasma las granzimas.
- Citoquinas: al activarse las células NK, producen IFN- γ estimulando la activación de macrófagos.

Aumento de neutrófilos

La desregulación inmunitaria asociada a COVID-19 conduce a la producción de neutrófilos, además la neutrofilia puede ser secundaria a una infección bacteriana superpuesta, principalmente en pacientes con enfermedad grave.

En diversos estudios de pacientes hospitalizados con progresión grave de COVID-19, se ha encontrado una relación entre la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), es decir, la concentración a nivel sanguíneo de estas células es inversamente proporcional, por lo tanto, la NLR se ha utilizado como indicador de pronóstico de la evaluación clínica de los pacientes.

FASE III (FASE HIPERINFLAMATORIA):

La **FASE III**, se caracteriza por extrema dificultad respiratoria (el enfermo requiere respiración asistida) y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, de "Systemic Inflammatory Response Syndrome"), con su cohorte de signos (paso de fiebre a hipotermia, taquipnea, taquicardia, hipotensión) que puede llegar a un shock séptico (hipotensión refractaria, coagulación intravascular, isquemia en extremidades, fallo multiorgánico); se elevan los marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, ferritina). La respuesta inmunológica es desequilibrada debido a la producción excesiva de citoquinas inflamatorias.

FASE II – FASE PULMONAR
AUMENTO DE LA CELULARIDAD CON RESPECTO A LA FASE ANTERIOR

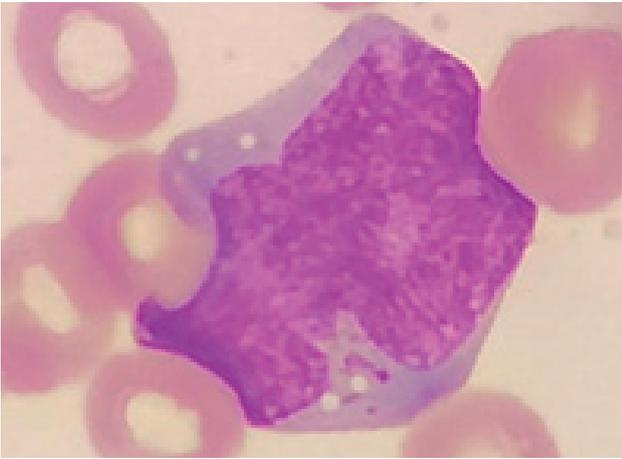


Imagen 4.
Se observa célula de gran tamaño, citoplasma basófilo, cromatina laxa-gruesa, evidencia nucleolos, granulación azurófila, se adosa fácilmente a los eritrocitos y al hacerlo intensifica su basofilia citoplasmica, morfológicamente corresponde a linfocito T activado. Sangre periférica. Tinción de Wright.

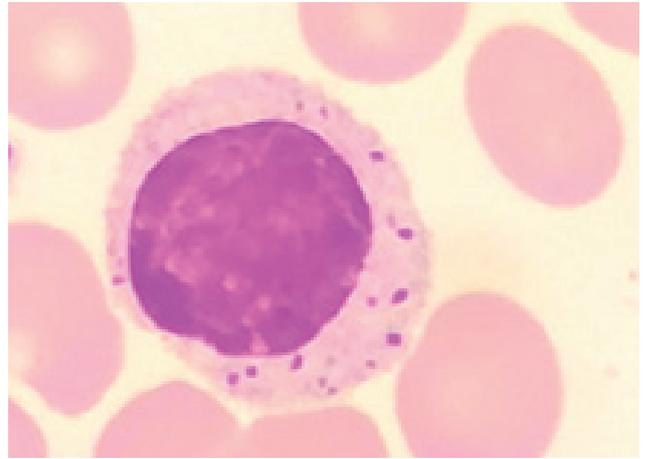


Imagen 5.
Se observa célula de tamaño medio a grande, abundante citoplasma que evidencia gránulos azurófilos, cromatina gruesa, morfológicamente corresponde a linfocito NK. Sangre periférica. Tinción Wright.

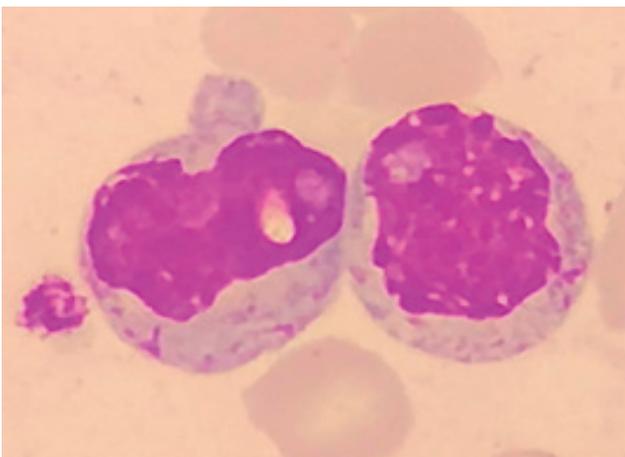


Imagen 6.
Se observa célula de tamaño medio a grande, abundante citoplasma que evidencia gránulos azurófilos, algunos presentan vacuolización citoplásmica, cromatina gruesa, morfológicamente corresponde a linfocito NK. Sangre periférica. Tinción Wright.

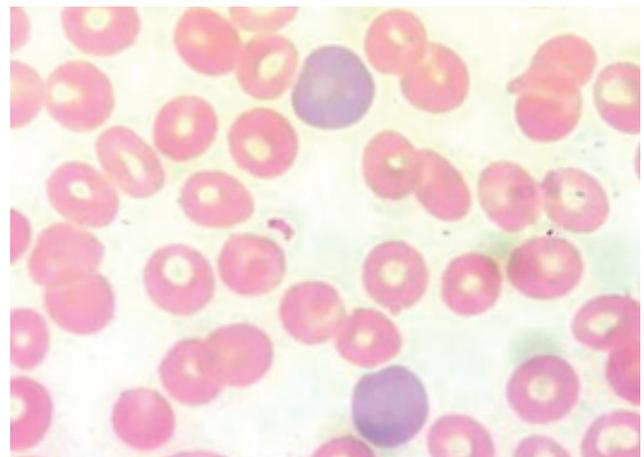


Imagen 7.
Se observa basofilia difusa, y reticulocitos de estrés. Sangre periférica. Tinción de Wright.

La respuesta hiperinflamatoria y la posterior producción de citocinas provocan una infiltración exagerada de neutrófilos, macrófagos y monocitos en el parénquima pulmonar.

Sistema monofagocítico activado

Los monocitos y los macrófagos tienen una participación activa en el proceso infeccioso viral por SARS-CoV-2, ya que son los responsables de fagocitar los restos celulares de las células destruidas por la acción citotóxica de los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos, la activación monocítica procede de la secreción de INF- γ producido por estas células.

Al activarse los macrófagos liberan citoquinas y otros mediadores químicos, como las quimiocinas IL-8 que inician una respuesta inflamatoria aguda local atrayendo a neutrófilos fagocíticos al lugar de la infección.

Rodamiento del endotelio y movilidad aleatoria

Tras la activación del sistema monofagocítico (Imagen 9), los macrófagos producen TNF- α que activan a las células endoteliales, estas expresan E-selectinas y P-selectinas, proteínas que permiten la adhesión de los neutrófilos al endotelio, disminuyendo su velocidad y haciéndolo rodar sobre el endotelio para migrar al lugar de inflamación tisular.

Los macrófagos producen IL-1 que favorece la movilidad de los neutrófilos, permitiendo la emisión de pseudópodos, lo que facilita su migración a través del espacio extracelular por medio de movimientos repetitivos ameboides hasta el lugar de inflamación.

En el extendido sanguíneo, la movilidad aleatoria se observa morfológicamente como neutrófilos ovoides o citoplasma irregular (Imagen 8).

Los resultados pueden ser variables de acuerdo con el estadio de la enfermedad, sin embargo, se puede encontrar esta celularidad de manera general.

Neutrófilos activados

Como consecuencia del proceso hiperinflamatorio localizado en el pulmón y al daño multiorgánico debido a la "tormenta de citoquinas", los neutrófilos que fueron reclutados a través de las IL-8, IL-1 y TNF- α comienzan su función.

Citomorfolología hemática

En la descripción de nuestro informe clínico podemos resaltar dos aspectos importantes en los resultados con respecto a la morfología celular y al recuento en número de células por mm^3 . La morfología observada corresponde principalmente a pacientes oncológicos con COVID-19.

Serie roja

- Los pacientes pueden cursar con anemia normocítica normocrómica (secundario al proceso inflamatorio agudo).
- Morfología asociada a anemia por aumento en la destrucción por agentes patógenos (en casos graves de septicemia).
- Esquizocitos.
- Poiquilocitos.

Signos de eritropoyesis aumentada:

- Reticulocitos aumentados.
- Reticulocitos de estrés (Imagen 7).
- Basofilia difusa.

Serie blanca

*Monocitos activados (vacuolización citoplásmica y fagocitosis), se encuentran elevados en pacientes con neumonía bacteriana secundaria al proceso inicial del virus.

*Neutrófilos activados (vacuolización citoplásmica).

- Granulación tóxica / granulación azurófila.
- Movilidad aleatoria / hipermotilidad citoplásmica (neutrófilos con morfología de aspecto ovoide).
- Cuerpos de Döhle (estructuras de tamaño pequeño y coloración ligeramente azulada) presentes en la periferia del citoplasma, y que corresponden a restos de retículo endoplásmico rugoso (RER) que no fue degradado a tiempo por la velocidad de producción celular a nivel de la médula ósea derivado de la gran demanda y su pronta salida a la circulación.
- Fases intermedias de maduración "desviación a la izquierda" (por el proceso infeccioso activo que incrementa la sobreproducción e impide que las células maduren de manera adecuada antes de salir a la circulación).
- Pseudo Pelger-Huët (núcleos bilobulados, en forma de gafas) secundario a la patología primaria.

**FASE III – FASE HIPERINFLAMATORIA
CELULARIDAD OBSERVADA DEBIDO AL PROCESO INFECCIOSO VIRAL**

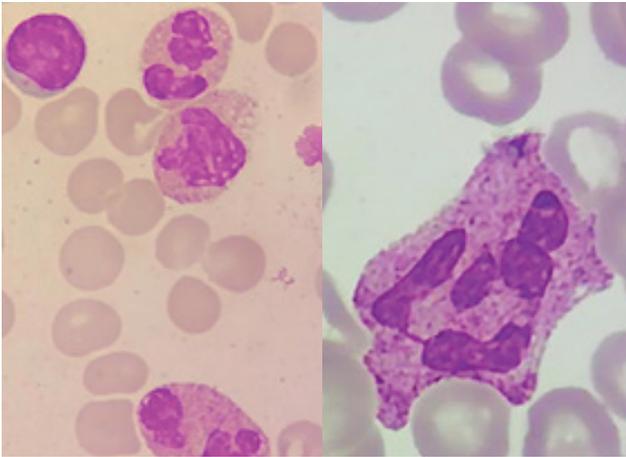


Imagen 8.
A) Neutrófilos activados, morfología de aspecto ovoide, movilidad aleatoria. B). Neutrófilo activado, movilidad aleatoria (hipermotilidad citoplásmica). Sangre periférica. Tinción de Wright.

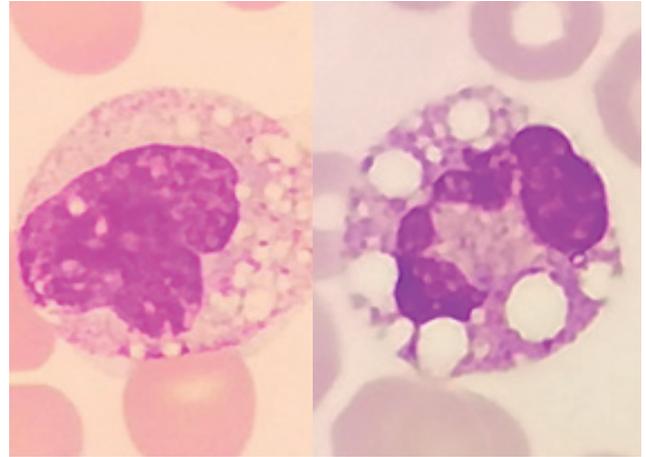


Imagen 9.
A) Monocito con presencia de vacuolización citoplásmica. Indicativo de procesos infecciosos. B) Neutrófilo con presencia de vacuolización citoplásmica. Indicativo de procesos infecciosos. Sangre periférica. Tinción de Wright.

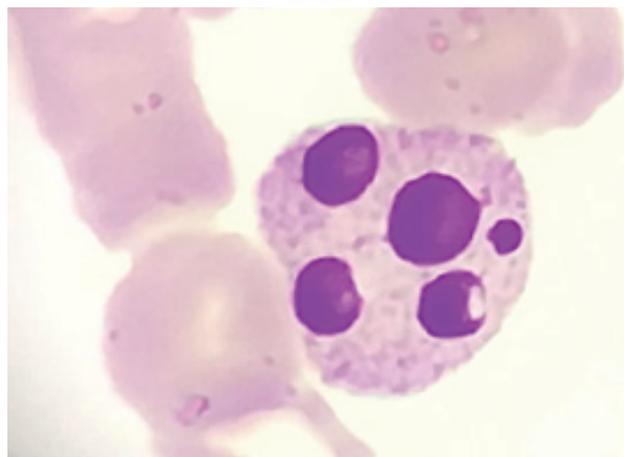


Imagen 10.
Célula con presencia de núcleos picnóticos, evidencia de apoptosis y cariorrexis debido al proceso infeccioso activo. Sangre periférica. Tinción de Wright.

Tabla 1
Resultados de laboratorio esperados en pacientes con COVID-19

Parámetros	Valores esperados
Albúmina	↓
Lactato deshidrogenasa (LDH)	↑
Transaminasas (AST Y ALT)	↑
Bilirrubina	↑
Creatina quinasa (CK)	↑
Troponina cardiaca	↑
Dímero-D	↑
Tiempo de protrombina (TP)	↑
Citocinas como la interleucina IL-6, IL-10	↑
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	↑
Hierro sérico	↓
Índice de saturación de la transferrina (IST)	↓
Reactantes de fase aguda (procalcitonina, proteína C reactiva y ferritina)	↑

↑: Aumentado ↓: Disminuido

*Linfocitos T activados (bordes irregulares, presencia de basofilia en la periferia del citoplasma al adosarse a los eritrocitos adyacentes).

*Linfocitos B (linfocitos de aspecto plasmocitoide).

*Linfocitos NK (linfocitos granulares), es frecuente encontrar esta celularidad ya que poseen una tarea importante de carácter antiviral en el proceso de citotoxicidad y producción de citoquinas.

Signos de muerte celular / apoptosis (Imagen 10):

- Cariorraxis (fragmentación nuclear / dispersión del material nuclear en el citoplasma).
- Picnocitosis (condensación o compactación de la cromatina que hace al núcleo más pequeño y que intensifica su coloración).
- Cariolisis (citoplasma sin material nuclear).

Plaquetas

- Activación plaquetaria (plaquetas con extensiones citoplasmáticas que se asemejan a una estrella).
- Agregación plaquetaria (debido al desgaste

y sobreactivación de la hemostasia primaria, daño endotelial de los vasos sanguíneos generado por la actividad enzimática y el rodamiento a través de los endotelios por parte de los neutrófilos).

- Plaquetas de tamaño grande / macroplaquetas (cuando la hemostasia primaria es activada constantemente las plaquetas son llamadas al endotelio por lo que disminuyen numéricamente en la circulación, esto genera que la plaqueta adopte un mayor tamaño celular para compensar esa necesidad).

Recuento celular

Como hemos mencionado con anterioridad, los resultados son dependientes de la gravedad del proceso infeccioso ya que activa la línea celular que se requiere en ese momento, sin embargo, es común encontrar los siguientes datos:

- Leucocitosis.
- Neutrofilia.
- Linfopenia (afectando a linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK, pero es especialmente grave con los linfocitos T citotóxicos (CD8+), debido a su reclutamiento en el tejido afectado).
- Trombocitopenia.

Otros estudios de laboratorio

Los resultados de laboratorio de los pacientes con este proceso viral presentan una disminución de los valores de albúmina y aumento en LDH, transaminasas, bilirrubina, creatina quinasa, troponina cardiaca, dímero-D, reactantes de fase aguda (procalcitonina y proteína C reactiva), así como también prolongación en el tiempo de protrombina (Tabla 1).

La inflamación afecta considerablemente al metabolismo del hierro ya que induce una deficiencia funcional del mismo, incrementa su concentración a nivel intracelular del sistema reticuloendotelial, provoca niveles séricos altos de ferritina, y la concentración plasmática de hierro se encuentra disminuida.

La menor disponibilidad de hierro compromete la eritropoyesis y es causa de anemia.

Anemia normocítica normocrómica

La anemia normocítica normocrómica se genera como consecuencia del estado inflamatorio, se produce por ferropenia como resultado del secuestro de hierro en el sistema retículo endotelial (monocitos y macrófagos), de la reducción de la eritropoyesis y de la absorción del hierro en el intestino, en este caso en particular es provocada por la alta producción de citoquinas proinflamatorias de la respuesta inmune provocada por el SARS-CoV-2.

DISCUSIÓN

La realización del extendido sanguíneo es una herramienta necesaria e irremplazable que no debe ser pasada por alto, ya que ofrece una cantidad de información muy valiosa acerca del estado de salud en general y del diagnóstico diferencial en curso.

Los principales puntos para considerar son el análisis observacional de la citomorfología y la asociación de las etapas del proceso infeccioso ya que puede favorecer para realizar el tratamiento más adecuado o detener su avance.

Las células adoptan cierta morfología o expresan estructuras internas de acuerdo con su capacidad de respuesta frente a los agentes extraños; identificar en una citometría hemática el aumento de las distintas estirpes

celulares y el análisis morfológico al microscopio puede favorecer el que se pueda llegar a un diagnóstico en una fase temprana de la infección.

Otro factor es el análisis de los principales marcadores bioquímicos que se elevan o disminuyen según la gravedad de la patología y que pueden dar un valor pronóstico del curso de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en una de las pandemias más significativas que se ha extendido por todos los continentes aceleradamente debido a su alto índice de infectividad, mostrando una elevada tasa de mortalidad.

La enfermedad COVID-19 se caracteriza por afectar de forma progresiva las vías respiratorias inferiores y dependiendo de la condición fisiológica del paciente puede manifestarse con sintomatología leve, moderada o grave, siendo esta última motivo de hospitalización para proveer al paciente de atención médica especializada.

Como consecuencia del proceso fisiopatológico de la enfermedad, se puede comprometer la vida del paciente, debido a que la reacción inmunológica de su organismo no responde de manera favorable, ocasionando una serie de procesos que tienen como característica un aumento de citocinas inflamatorias cuya afección principal es a nivel pulmonar, aunque se puede acompañar de otras complicaciones multiorgánicas, en las que hay una descompensación celular y metabólica, además el desenlace puede ser la muerte inminente del paciente.

Identificar mediante un extendido sanguíneo la morfología comúnmente observada en pacientes que cursan con infección por COVID-19, permitirá al área médica, junto con pruebas complementarias, establecer un diagnóstico oportuno de la fase en la que estos se encuentran. Siendo de esta manera una herramienta más en el diagnóstico para evitar que se llegue a una fase que comprometa la vida del paciente (fase III).

Desde nuestro sitio de trabajo tenemos una función importante la cual es no pasar por alto ningún estudio complementario puesto que en nuestras manos está la vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Cruz EJ. Manual de Tinciones Citoquímicas especiales en Hematología. 2019 (Citado el 19 de octubre del 2021). Disponible en: <https://www.ifcc.org/media/478752/manual-de-tinciones-citoquimicas-especiales.pdf>.
2. Bonilla-Aldana DK, Villamil-Gómez WE, Rabaan AA, Rodríguez-Morales AJ. Una nueva zoonosis viral de preocupación global. *Iatreia*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 33(2): 107-10. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/341260/20804011>.
3. Vera Carrasco O. Reseña histórica y panorama actual de la infección por coronavirus. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 61(1): 4-8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v61n1/v61n1_a01.pdf.
4. Guanache Garcell H. COVID-19. Un reto para los profesionales de la salud. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 19(2): e3284. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3284/2484>.
5. Gonzáles Hernández, N. (2020). Virología del coronavirus. *Acta pediátr. hondu*, 1148-1150. Disponible en: <http://www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol11/pdf/APHVol11-1-2020-10.pdf>.
6. Carod J. Agente causal: SARS-CoV-2. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Capítulo 2. 2020. (Citado el 19 de octubre del 2021) Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Angel-Aledo-Serrano/publication/340778619_Handbook_of_COVID-19_for_neurologists_-_Manual_COVID-19_para_el_neurologo_general/links/5e9d6b1392851c2f52b29b14/Handbook-of-COVID-19-for-neurologists-Manual-COVID-19-para-el-neurologo-general.pdf#page=12.
7. Marín JEO. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 3(2). Disponible en: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>.
8. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 37, 302-11. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411>.
9. Peña BO, Rincón-Orozco B. Generalidades de la Pandemia por COVID-19 y su asociación genética con el virus del SARS. *Revista Salud UIS*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 52(2): 83-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v52n2/2145-8464-suis-52-02-83.pdf>.
10. Marín JEO. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 3(2). Disponible en: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>.
11. Xiaolong Tian, Cheng Li, Ailing Huang, Shuai Xia, Sicong Lu, Zhengli Shi, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody, *Emerging Microbes & Infections*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 9:1, 382-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>.
12. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. COVID-19 severo: ¿qué hemos aprendido con la inmunopatogénesis?. *Advances in Rheumatology (Londres, Inglaterra)*. (Citado el 19 de octubre del 2021); 60 (1): 50. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7>.
13. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Investigación médica militar*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021);, 7 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
14. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 54 (2). 159-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 (Citado el 19 de octubre del 2021); 181 (2): 271–280.e8
16. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*. 2021 (Citado el 19 de octubre del 2021); 87(6), 321. Disponible en: <https://www.ccmj.org/content/ccjom/early/2020/05/12/ccjm.87a.20047.full.pdf>.

BIG DATA E INTERVALOS DE REFERENCIA: MOTIVACIÓN, PRÁCTICAS ACTUALES, PRERREQUISITOS DE ARMONIZACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN Y FUTURAS PERSPECTIVAS EN EL CÁLCULO DE INTERVALOS DE REFERENCIA MEDIANTE MÉTODOS INDIRECTOS

EL ARTÍCULO ORIGINAL PUEDE ENCONTRARSE AQUÍ: [HTTPS:// DOI.ORG/10.1515/ALMED-2020-0034](https://doi.org/10.1515/ALMED-2020-0034).

AUTORES

Luisa Martínez-Sánchez*¹
 Fernando Marques-García²
 Yesim Ozarda³
 Albert Blanco⁴
 Nannette Brouwer⁵
 Francesca Canalias⁶
 Christa Cobbaert⁷
 Marc Thelen⁸
 Wendy den Elzen⁷

CORRESPONDIENTE AL AUTOR

- *Autora para correspondencia: Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; Departamento de Química Clínica y Medicina de Laboratorio, Leiden University Medical Centre, Leiden, Holanda; and Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España, E-mail: luisa.martinez@vhebron.net, <https://orcid.org/0000-0002-3936-0156>
- Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España
- Departamento de Bioquímica Médica, Facultad de Medicina de la Universidad de Uluag, Bursa, Turquía
- Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España
- Diagnost-IQ, Expert Centre for Clinical Chemistry, Purmerend, Holanda
- Laboratori de Referencia d'Enzimologia Clínica, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España

- Departamento de Química Clínica y Medicina de Laboratorio, Leiden University Medical Centre, Leiden, Holanda
- Laboratorio de Química Clínica y Hematología, Amphia, Breda, Holanda; and Kwaliteitsbewaking M e d i s c h e Laboratoriumdiagnostiek, Nijmegen, Holanda

TÍTULO ABREVIADO

“Big data e intervalos de referencia: motivación, prácticas actuales, prerequisites de armonización y estandarización y futuras perspectivas en el cálculo de intervalos de referencia mediante métodos indirectos”.

PALABRAS CLAVE

Keywords

Big data; intervalos de referencia; métodos indirectos.

RESUMEN

Summary

Los intervalos de referencia son habitualmente empleados como herramienta de apoyo a las decisiones clínicas. En esta revisión se resumen los aspectos relacionados con el *big data* y los intervalos de referencia, las prácticas actuales, incluyendo los métodos estadísticos, los requisitos de calidad de los datos, incluyendo la armonización y la normalización, y las perspectivas de futuro para la determinación indirecta de intervalos de referencia mediante datos de laboratorio de rutina.

INTRODUCCIÓN

Los intervalos de referencia se suelen emplear como herramienta de apoyo a las decisiones clínicas [1]. Una de las principales funciones de los especialistas en laboratorio clínico y medicina de laboratorio es ayudar a los facultativos en la interpretación de los resultados analíticos. Habitualmente los intervalos de referencia hacen referencia al 95% de los resultados de la población de referencia, se suele definir como la media \pm 2 veces la desviación estándar (SD) o como los percentiles 0.025 y 0.975 de la población sana [2, 3]. Como resultado, por definición, el 5% de los resultados de individuos sanos quedarán fuera del intervalo de referencia.

Por diferentes razones, existen variaciones intraindividuales e interindividuales de los resultados analíticos por diferentes razones como procesos fisiológicos, diferencias genéticas, factores ambientales o patologías [4]. A la hora de calcular, interpretar y comunicar intervalos de referencia, es importante tener en cuenta dichos factores. La calidad de los intervalos de referencia es tan relevante a la hora de interpretar los resultados como los propios resultados [5]. De este modo, es necesario que los especialistas en laboratorio clínico estén muy familiarizados con los intervalos de referencia, sepan cómo obtener intervalos fiables, y conozcan la evolución de estas estrategias. La cuestión principal es, como expertos, cómo podemos mejorar esta herramienta para permitir una interpretación más sencilla y exacta los resultados analíticos.

Las primeras recomendaciones oficiales sobre la teoría y generación de valores de referencia fueron publicadas por la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) en 1978 [6]. Algunos años antes, en 1969, se formó un panel de expertos con el fin de establecer la primera recomendación en la que, por primera vez, se definió y empleó el término "intervalo de referencia", en contraposición al ambiguo concepto de "normal" [7]. Tras 1978, basándose en las recomendaciones internacionales, otras sociedades científicas publicaron sus propias recomendaciones [francesa (Société Française de Biologie Clinique, SFBC) [8], española (Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, SEQC^{ML}) [9], escandinava (Scandinavian Society for Clinical Chemistry) [10], etc.]. En 2005, bajo el auspicio de la IFCC, se creó el Comité de Intervalos de Referencia y Valores de Decisión Clínica (C-RIDL). Así mismo, en 2010, el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico

(CLSI) publicó una *Guía definitiva para la definición, establecimiento y verificación de intervalos de referencia* basados en las recomendaciones originales [2, 3]. Este documento ha sido ampliamente utilizado para obtener intervalos de referencia mediante lo que conocemos como "método directo".

Según la recomendación del CLSI [2, 11], los intervalos de referencia se deben calcular seleccionando un mínimo de 120 sujetos sanos para poder calcular intervalos de confianza al 90% [12]. Estos se deben seleccionar una vez conocidas las características de la población sana de referencia. Tras seleccionarlos y verificar que su salud es buena mediante cuestionarios y pruebas médicas y/o físicas, se realiza la extracción de sangre, normalmente en el laboratorio. A continuación, se analizan las muestras y, cuando se dispone de todos los resultados, se calculan los intervalos de referencia mediante un análisis estadístico. Las ventajas de este método son las siguientes: (1) el grupo de referencia está adecuadamente caracterizado y controlado; (2) se pueden emplear métodos estadísticos sencillos para calcular los intervalos de referencia directos (por ejemplo, un método no paramétrico); (3) la definición de valores de referencia y el protocolo están estandarizados. Como posibles desventajas: (1) se puede producir un sesgo de selección, debido a la complejidad que entraña seleccionar 120 sujetos sanos de manera aleatoria, contactarlos y reclutarlos (sesgo muestral). Esto significa que, a la hora de contactar con 120 sujetos de forma aleatoria, inevitablemente se incurrirá en un sesgo al decidir cómo seleccionarlos (por ejemplo seleccionando más individuos en algunos barrios en los que se espera una mejor respuesta), la forma de contactar con ellos (por ejemplo por teléfono, mensaje de texto, redes sociales...) y sobre el tipo de personas que se incluirá en un estudio (por ejemplo el horario en el que deben acudir al hospital puede favorecer a algunos grupos frente a otros); (2) las condiciones preanalíticas pueden no reflejar las de la práctica habitual, ya que las muestras extraídas en atención primaria son sometidas a transporte; (3) no es viable determinar intervalos de referencia por grupos de edad/sexo para aquellas pruebas que varían en función de estos, como la creatinina sérica, que aumenta rápidamente con la edad y difiere entre hombres y mujeres; (4) términos como "población de referencia" y "salud" son subjetivos, y resulta difícil definir las características de un sujeto sano; (5) es un proceso complejo que conlleva más tiempo, recursos y costes; (7) no es viable para algunas pruebas en determinadas matrices, como el

líquido cefalorraquídeo, pleural, peritoneal o sinovial, que son difíciles de obtener en individuos sanos, o en algunas poblaciones como la pediátrica.

La progresiva automatización de los laboratorios clínicos ha proporcionado una mayor capacidad de procesamiento, permitiendo así a laboratorios pequeños fusionarse en un único laboratorio con sistemas altamente automatizados. Esto ha resultado en la centralización de los resultados analíticos de extensas áreas geográficas en un solo sistema de información de laboratorio, con una misma estructura de datos fácilmente exportables. Los métodos indirectos se postulan como una alternativa adecuada al cálculo de intervalos de referencia, ya que resuelve muchos de los inconvenientes de los métodos directos [13]. No obstante, los métodos indirectos presentan algunas limitaciones que debemos considerar: (1) el posible efecto de subgrupos no sanos de población en los intervalos de referencia; (2) aún no existe un método para comprobar si los intervalos de referencia obtenidos son correctos y válidos; (3) se pueden producir errores derivados de variación preanalítica o analítica (por ejemplo, cambios metodológicos, cambio de lote de calibradores o reactivos, problemas con el control de calidad); (4) aunque se han propuesto varios métodos estadísticos, aún no existen recomendaciones oficiales sobre que método utilizar y cuándo utilizarlos.

Otro aspecto a tener en cuenta es la transferencia de los intervalos de referencia. Según el CLSI EP28-A3c [2], para aplicar unos intervalos de referencia a una población diferente a la población para la cual fueron calculados, es necesario verificar que dichos intervalos son extrapolables a otras poblaciones. Esto significa que el laboratorio deberá determinar si la población con la que se calcularon los intervalos es suficientemente representativa de la población en la que estos se quieren utilizar. Estas consideraciones pueden ser relevantes para las magnitudes en las que existen diferencias significativas entre poblaciones, aunque no deben ser nunca un falso argumento para elegir intervalos locales calculados con poca rigurosidad, en lugar de intervalos obtenidos con un método indirecto sólido en una población con diferencias mínimas o potenciales con respecto a la población original. La aplicación del método indirecto podría resolver este aspecto, permitiendo a cada laboratorio calcular sus propios intervalos de referencia basándose en su propia población.

En esta revisión se resumen aspectos relacionados con el *big data* y los intervalos de referencia, describiendo las prácticas actuales, requisitos y perspectivas de la determinación indirecta de los intervalos de referencia mediante datos del laboratorio de rutina.

CÓMO UTILIZAR EL BIG DATA PARA CALCULAR INTERVALOS DE REFERENCIA

Los métodos indirectos han ganado popularidad en los últimos años, ya que los datos analíticos masivos son más accesibles actualmente. La definición de análisis de *big data* se basa en el volumen y tamaño del conjunto de datos [14]. Según los MeSH (*Medical Subject Headings*), desde 2019 se define “*big data*” como “*cantidades extremadamente grandes de datos que requieren un análisis automatizado rápido y a menudo complejo para obtener patrones, tendencias y asociaciones, relacionados con distintos aspectos de entidades humanas y no humanas*”. En especialidades médicas, los artículos sobre *big data* suelen emplear una enorme cantidad de individuos y un gran número de variables [14]. Las principales características del *big data* se resumen en las tres uves: volumen (tamaño), variedad (diversidad) y velocidad (frecuencia de actualización) [15]. Algunos autores incluyen una cuarta y quinta uve: veracidad [16] y valorización [17]. Por lo tanto, el conjunto de datos analíticos generados por los laboratorios clínicos podría considerarse *big data* [18]. Además, el uso de la ciencia de datos, definida por MeSH como “*un campo interdisciplinar que implica procesos, teorías, conceptos, herramientas y tecnologías y permite revisar, analizar y extraer un conocimiento y una información valiosa, a partir de datos estructurados y no estructurados*” está ganando terreno en el campo clínico y se espera que lo siga haciendo en los próximos años [19]. Teniendo en cuenta la cantidad de datos sobre sujetos sanos generados en un laboratorio clínico cada día, junto con el desarrollo de nuevas herramientas de ciencia de datos para distinguir a los individuos sanos de los que no lo son, el potencial de estas tecnologías para conseguir unos intervalos de referencia personalizados queda evidenciado. La extrapolación de datos sobre una pequeña muestra de individuos mediante el método directo se transforma en el uso de datos de población real para definir las características de toda la población mediante el método indirecto [20].

No obstante, aún quedan por resolver algunos inconvenientes relacionados con el uso de *big data*:

- La armonización y normalización de las historias clínicas electrónicas: A pesar de esfuerzos internacionales [21], aún quedan por resolver la falta de normalización no solo entre países, sino en los propios países y entre comunidades autónomas o regiones. La armonización de las historias clínicas en un formato común supondría una importante mejora, no solo para la práctica clínica, sino también para estudios retrospectivos y en la calidad de los datos.
- Protección de datos: Algunos conjuntos de datos contienen información sensible [19]. De este modo, aunque la anonimización es esencial, podría suponer un reto, ya que a veces se puede identificar a los individuos por su fecha de nacimiento, sexo, código postal u otras variables [22].

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS: DIFERENCIAS Y SIMILITUDES

Mientras que en los métodos directos para establecer valores de referencia la clave es la definición adecuada de la población “normal”, en los métodos indirectos el manejo estadístico de los datos es la parte del proceso más importante a la hora de obtener la mejor información posible a partir del conjunto de datos del que se dispone. En los métodos directos, una vez definida la población “normal” a *priori*, el manejo estadístico de los datos está orientado a decidir que prueba estadística es la más adecuada. Para ello, se analizan los posibles valores atípicos u outliers (por ejemplo, mediante el método de Tukey) y la normalidad de la distribución para seleccionar el método paramétrico (media ± 2 desviaciones estándar) o el no paramétrico (percentiles). Existen varios métodos para comprobar la normalidad de la distribución. Debido al pequeño tamaño muestral de los métodos directos (120 sujetos), la opción preferible es la prueba de Shapiro-Wilk, ya que tiene más poder estadístico que la prueba de Kolmogorov-Smirnov [23].

En los métodos indirectos, los datos generados para el diagnóstico y seguimiento clínico de individuos se utilizan (reutilizan) para identificar nueva información (en este caso, para obtener intervalos de referencia poblacionales). Contar con un método estadístico adecuado es esencial en este caso. Para calcular intervalos de referencia mediante el método indirecto, se

deben considerar dos aspectos fundamentales: la selección de la población y el manejo estadísticos de los datos.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Los aspectos a tener en cuenta son los siguientes [13]:

- Fuente de los datos: Se recomienda emplear datos de pacientes de atención primaria y/o pacientes ambulatorios. Los pacientes hospitalizados padecen patologías, se someten a tratamientos de choque con uso intensivo de soluciones intravenosas, etc. lo cual puede introducir ruido en los datos [13]. Sin embargo, algunos de los métodos nuevos permiten emplear datos de pacientes hospitalizados ya que se pueden detectar y eliminar (automáticamente) los resultados patológicos [24].
- Tamaño de la población: En el método indirecto, esto no supone una limitación, dado el enorme volumen de datos del que se dispone. A pesar de ello, es preferible definir unos mínimos que garanticen la robustez estadística. De acuerdo con el C-RIDL de la IFCC [13], se recomienda emplear al menos 1.000 datos, con al menos 750 datos por categoría (normalmente por sexo y edad) [25].
- Periodo de recopilación de datos: Se recomienda recopilar datos durante al menos un año. De esta forma, se podrá evaluar cualquier posible efecto circadiano o estacional. Además, es importante controlar y monitorizar la estabilidad en el tiempo de los métodos analíticos mediante controles internos y externos (preferiblemente mediante programas externos de garantía de calidad con material conmutable y valores asignados, si los hay) para así reducir la variabilidad causada por cambios en los lotes de reactivos o en los materiales de calibración. Si no se dispone de materiales conmutables externos de calidad, un buen método para comprobar la estabilidad puede ser comparar las medias o medianas diarias, semanales y/o mensuales [26].
- Partición de los datos: Diferentes variables pueden ser consideradas para dividir a la población, como edad, sexo, raza o índice de masa corporal. La edad y el sexo son los elementos de partición más habituales. Es necesario verificar que no existen diferencias entre hombres y mujeres o entre grupos de edad del mismo sexo. En caso de

existir diferencias estadística o clínicamente relevantes, se deben establecer intervalos de referencia basados en estos grupos, debido a las implicaciones que estos pueden tener para el manejo clínico de los pacientes. Para determinar si es necesaria la partición de datos, se puede realizar la inspección visual de los diagramas de cajas o aplicar pruebas estadísticas como el análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de grupos [27, 28]. Las técnicas de regresión e interpolación cúbica (tal como se describen a continuación) permiten la presentación de intervalos de referencia continuos en lugar de categorías por intervalos de 5 o 10 años de edad.

- Criterios de exclusión (limpieza previa/filtrado de datos): Dependiendo del contexto del laboratorio, puede ser importante eliminar datos de pacientes con alguna patología concreta, algún subgrupo concreto de enfermedades, en tratamiento con algunos fármacos o cuando la extracción de sangre se ha realizado en casa (por ejemplo, cuando los pacientes no pueden acudir al centro de atención primaria debido a su enfermedad). Si se dispone de información sobre el estado fisiopatológico del paciente, esta será la mejor manera de establecer los criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, cuando no se dispone de dicha información en el sistema de información del laboratorio, se puede emplear otra información presente en la petición analítica (por ejemplo, especialista que solicita la prueba, combinación de pruebas solicitadas mediante protocolos concretos, etc.). Por ejemplo, a la hora de establecer los intervalos de referencia para la creatinina, se podría excluir a los pacientes derivados por el nefrólogo o urólogo, ya que estos pacientes pueden tener alguna patología renal. Como alternativa, en algunos estudios también se excluyen datos de sujetos que tienen múltiples resultados analíticos [29], ya que ello podría indicar la existencia de alguna patología que requiere seguimiento, pudiendo así introducir algún sesgo en los intervalos de referencia calculados.

Antes de describir la aplicación de métodos estadísticos en este contexto, hay que tener en cuenta dos aspectos:

- En lo relativo a los datos de atención primaria (o ambulatorios), un número significativo de estos individuos estarán sanos. Muchas de las determinaciones analíticas se realizan como parte de un chequeo rutinario o para descartar la presencia de una patología (y,

en general, pocos resultados serán indicativos de una patología).

- Como normal general, la mayor parte de la población del conjunto total de datos mostrará una distribución normal o casi normal.

Este aspecto tendrá que evaluarse según el parámetro estudiado, ya que puede producirse alguna desviación dependiente del parámetro.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Este es un factor crucial de los métodos indirectos. En los diferentes estudios descritos en la literatura [24, 29–38] los métodos estadísticos empleados se pueden agrupar en dos estrategias:

- Grupo A: Basándonos en el conjunto de datos, se aplican técnicas estadísticas para eliminar datos extremos o atípicos (*outliers*), antes de emplear otros métodos estadísticos para calcular los intervalos de referencia.
- Grupo B: Se aplica directamente un método estadístico a todo el conjunto de datos sin eliminar ninguno previamente para calcular los intervalos de referencia.

Grupo A

Cuando se emplea una base de datos global de rutina, existen valores analíticos de individuos sanos y enfermos. Los valores patológicos que se encuentran en los extremos de la distribución de los datos influirán en los intervalos de referencia calculados mediante métodos estadísticos estándar. En la literatura se han descrito diferentes estrategias para eliminar los valores atípicos. Zellner et al. compararon recientemente los diferentes métodos para la eliminación de valores atípicos y concluyeron que el test de Tukey es el más apropiado en la determinación de intervalos de referencia [39].

Esta metodología del grupo A se basa en la premisa de que los datos atípicos eliminados corresponden a individuos no sanos, mientras que los datos restantes corresponden mayoritariamente a individuos sanos. Esta situación es muy común en las bases de datos de rutina, dado que normalmente los valores de los individuos sanos y no sanos se suelen solapar [24] aunque dependiendo de la magnitud, esta premisa puede llevar a errores. Así, para los test con un índice bajo de individualidad (división entre variabilidad interindividual, CVI y variabilidad

intraindividual, CVG), existe un alto grado de solapamiento entre los individuos sanos y no sanos, no pudiendo eliminar adecuadamente a las dos poblaciones mediante los métodos de eliminación de outliers. De este modo, los datos de la población no sana que no han sido eliminados pueden influir en los valores de la población sana, afectando a los intervalos de referencia obtenidos. Los autores del proyecto NUMBER emplearon el método de Tukey para eliminar los valores atípicos haciendo uso de magnitudes bioquímicas relacionadas [34], tratando de excluir los datos de poblaciones potencialmente enfermas. Futuros estudios podrían establecer la influencia real de las poblaciones con patologías en los resultados de intervalos de referencia.

Grupo B

Los datos de individuos sanos y no sanos muestrancierto grado de solapamiento, lo cual depende del tipo de test. Basado en esta premisa, se han aplicado métodos estadísticos a las bases de datos de laboratorio, que permiten separar estas dos poblaciones adecuadamente. Para tal fin, existen dos métodos tradicionales basados en estrategias gráficas: el método Hoffmann y el método Bhattacharya [13]. En ambos métodos se trata de identificar a una población normal en el total de la población identificándola como población sana. El objetivo es caracterizar a la mayor parte de la distribución central de todos los datos, representando a la población sana. En estos métodos, la parte central se define mediante puntos de truncamiento. En las bases de datos en las que, además de la población de sujetos sanos, la otra población de individuos (normalmente con patologías) es de un tamaño significativo, la segunda influirá de manera negativa en la determinación de intervalos de referencia cuando se aplica el método Hoffmann. Sin embargo, esta población de pacientes influye menos en el método Bhattacharya [13]. Una limitación importante del método Bhattacharya es la influencia subjetiva del resultado obtenido, ya que es necesario definir el tamaño de los intervalos (*bin size data*), la localización y el número de intervalos empleados en cada conjunto de datos. En estos dos métodos, la representación gráfica de los datos juega un papel fundamental a la hora de estimar los intervalos de referencia, aunque esta no es necesaria con el método Bhattacharya. En un estudio comparativo entre el método indirecto de Bhattacharya y método directo recomendado por la IFCC, publicado en 1990 [40] se mostraron importantes diferencias en los intervalos de

referencia obtenidos. El estudio reveló que las diferencias halladas se debían a los métodos estadísticos empleado y no solo a la población de referencia, y que dichas diferencias dependen además de la forma de la distribución.

Arzideh et al. [33] propusieron un método alternativo (*Truncated Maximum Likelihood*) a los tradicionales métodos de Hoffmann y Bhattacharya, en el que se considera que la población sana muestra una distribución normal, mientras que la población no sana muestra otro tipo de distribución. Se estiman las funciones de densidad no paramétricas para analizar la distribución de todos los grupos de la muestra (población sana y no sana combinada) mediante la estimación de densidad suavizada de Kernel. A continuación, se obtienen dos funciones de una para la población sana y otra para lo población no sana. La desviación con respecto a la distribución normal se detecta mediante un test de bondad de ajuste, identificando así a la población no sana. Finalmente, los puntos de intersección entre la función de densidad (sanos y no sanos) muestran el valor de los intervalos de referencia (Zierk et al. [23]) emplearon esta técnica para obtener intervalos de referencia para cada grupo de edad y los combinaron mediante la técnica de *splines (cubic smoothing spline, spline cúbico suavizado)* para generar intervalos de referencia continuos.

Recientemente, Wosniok y Haeckel propusieron un método alternativo: el chi-cuadrado mínimo truncado (TMC). Para este método, los parámetros de la hipotética distribución normal se calculan de forma preliminar representando los datos en un gráfico Q-Q. El método TMC presupone que los datos de los sujetos sanos sigue una distribución normal y, empleando el chi-cuadrado mínimo, se calcula la media (μ), la desviación típica (σ), la varianza (λ) y la bondad de ajuste de esta distribución para cada intervalo truncado definido por el modelo. Los valores μ , σ , λ del intervalo con la mejor bondad de ajuste se emplean para calcular los intervalos de referencia (al 95%). Antes de calcular los intervalos de referencia, la población se estratifica en grupos de edad y, una vez calculados, se combinan empleando la técnica de *splines* descrita anteriormente.

Las técnicas de este grupo permiten separar las poblaciones sanas de las no sanas de forma fiable, aunque sean más difíciles de aplicar e interpretar.

REQUISITOS PREVIOS

Para mejorar la interpretación de los informes analíticos en todo el mundo, es necesario que la información sea comparable [41], por tanto, se recomienda la armonización de los informes emitidos por los laboratorios clínicos. Para tal fin, es importante tener en cuenta todos los aspectos del proceso, no solo los aspectos preanalíticos y analíticos, sino también la nomenclatura, terminología, unidades, formato, intervalos de referencia y valores de decisión clínica [41, 42].

Las variaciones en los intervalos de referencia entre laboratorios clínicos afecta directamente a los pacientes, llevando a la disparidad en las interpretaciones clínicas de los mismos resultados, o a la repetición innecesaria de las pruebas analíticas [43, 44]. Esta realidad ha adquirido mayor importancia en la actualidad, dada la creciente movilidad de la población (dentro del país) y las múltiples consultas a diferentes médicos en contextos clínicos variados. Los sistemas nacionales o autonómicos de historias clínicas electrónicas de atención primaria reciben resultados de diferentes laboratorios [45]. La armonización de los intervalos de referencia, obtenidos mediante métodos indirectos de *data-mining* facilitará el intercambio de datos estandarizados entre los sistemas de salud, contribuyendo así a reducir la repetición innecesaria de pruebas analíticas por parte de diferentes facultativos en contextos clínicos diferentes.

La estandarización de las unidades en las que se expresan los resultados es un requisito importante para una aplicación segura de dicha armonización. El empleo de un sistema internacional de unidades es un requisito obvio, aunque parece representar un gran obstáculo en países como EE.UU, Alemania y España. Además, el empleo de un sistema internacional de unidades por sí solo no garantiza la armonización de las mismas. La interpretación errónea de resultados y la mala aplicación de las guías analíticas es un riesgo importante derivado del uso de diferentes unidades entre laboratorios [46], especialmente en entornos geográficamente cerrados.

La armonización/estandarización de las pruebas diagnósticas *in vitro* (IVD, por sus siglas en inglés) y la validez de los resultados de las pruebas son requisitos imprescindibles antes de poder extraer datos de un sistema de información del laboratorio, para establecer

intervalos de referencia. La regulación europea de IVD exige la trazabilidad de los controles y calibradores a métodos de referencia de orden superior y materiales de referencia, cuando sea posible [44] y, por encima de estas, la ISO 17511:2020 [47] exige la trazabilidad de los resultados de las pruebas a sistemas de medición de referencia de orden superior. De este modo, es importante: (1) que las pruebas de laboratorio utilizadas se encuentren estandarizadas por la industria de IVD y cumplan las especificaciones; (2) que los especialistas de laboratorio conozcan dichas regulaciones e implementen dichas pruebas normalizadas [48]; y (3) que se empleen materiales conmutables específicos para la verificación de la veracidad. En Holanda, en el programa "Calibration 2000", el desarrollo de materiales conmutables específicos fueron considerados el "santo Grial" [49]. La implementación del programa de evaluación de calidad externa holandés "SKML Combi New Style" de 2005, demostró que el uso de suero conmutable valorado es muy eficaz a la hora de reducir la mediana de los coeficientes de variación entre laboratorios en la determinación de electrolitos, sustratos y enzimas [50]. Un estudio de comparabilidad entre métodos analíticos llevado a cabo en España empleando los mismos materiales conmutables del SKML ha demostrado que aún no existe una armonización entre laboratorios [51, 52].

Ricos et al. ya recomendaron cambiar a los métodos con piridoxal fosfato para la determinación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), el uso del método enzimático para la medición de creatinina, cambiar a los métodos de piruvato a lactato para determinación de lactato deshidrogenasa (LDH) y emplear calibradores conmutables para los electrolitos [51]. Es importante recordar estas recomendaciones.

De este modo, los laboratorios clínicos debería cambiar a los métodos recomendados por la IFCC y emplear materiales de calibración conmutables y materiales EQA con valor asignado para: (1) reducir la variabilidad intra e interlaboratorio y mejorar la equivalencia entre métodos [49]; (2) permitir el cálculo y la comparación de intervalos de referencia entre laboratorios empleando el método directo o indirecto; (3) permitir la implementación de intervalos de referencia nacionales o incluso internacionales normalizados; y (4) implementar un sistema de monitorización para los intervalos de referencia comunes establecidos.

CONCLUSIONES

Los métodos indirectos son una herramienta prometedora para determinar intervalos de referencia específicos, asequibles y actualizados en los laboratorios. Dada la existencia de múltiples métodos estadísticos, recomendamos realizar un estudio comparativo internacional de dichos métodos, con el fin de alcanzar un consenso sobre los criterios a aplicar (selección de la población, limpieza previa de los datos, ...) a la hora de determinar que procedimiento y método estadístico se debe emplear para cada prueba. Para tal fin, recomendamos la realización de una revisión sistemática de la literatura para comparar los resultados obtenidos en los diferentes estudios empleando el método directo e indirecto en la misma población, y poder comparar los resultados de los estudios indirectos aplicando métodos similares. El objetivo último es establecer unos protocolos consenso en los que se recomiende que método utilizar para cada prueba, cómo comparar los intervalos de referencia obtenidos mediante métodos indirectos y cómo investigar la transferencia entre poblaciones.

Un requisito esencial para el éxito de los métodos indirectos para la determinación de intervalos de referencia y para poder comparar los resultados obtenidos en diferentes laboratorios o diferentes países es adoptar una actitud común hacia el uso únicamente de métodos analíticos estandarizados o armonizados. Los especialistas de laboratorio son agentes clave a la hora de facilitar el empleo de estas estrategias de *big data*, ya que son expertos en determinar que pruebas analíticas estandarizadas o armonizadas (recomendadas por la IFCC) y que resultados se pueden utilizar para calcular intervalos de referencia de un laboratorio o combinar los resultados analíticos de varios laboratorios para obtener intervalos de referencia regionales o nacionales.

A pesar de que la guía EP28-A3c del CLSI recomienda el método directo para el cálculo de intervalos de referencia, se debe considerar el método indirecto como un método alternativo no solo para la obtención de intervalos de referencia en los laboratorios locales, sino también para la verificación de los intervalos de referencia utilizados y obtenidos por los métodos directo o los intervalos descritos en los *inserts*. Para armonizar los intervalos de referencia globalmente, los intervalos obtenidos mediante el método directo e indirecto se deben evaluar empleando una metodología basada en la evidencia.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koerbin G, Sikaris KA, Jones GRD, Ryan J, Reed M, Tate J. Evidencebased approach to harmonised reference intervals. *Clin Chim Acta* 2014;432:99–107.
2. Gary LH, Sousan A, James CBM, Ceriotti F, Garg U, Horn P, et al. EP28-A3c: defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline – third edition. *Clin Lab Stand Inst* 2010;28:30.
3. Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH, Klee G. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1027–40.
4. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACC Press; 2001.
5. Klee GG, Ichihara K, Ozarda Y, Baumann NA, Straseski J, Bryant SC, et al. Reference Intervals: comparison of calculation methods and evaluation of procedures for merging reference measurements from two US medical centers. *Am J Clin Pathol* 2018;150:545–54.
6. Expert Panel in the Theory of Reference Values International Federation of Clinical Chemistry Committee on Standards, Gräsbeck R, Siest G, Wilding P, Williams GZ, Whitehead TP. Expert panel in the theory of reference values provisional recommendation on the theory of reference values. *Clin Chem* 1979;25:1506–8.
7. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:692–7.
8. Aellig A, Albert A, Blin G, Buret J, Daubrosse E, Drosdowsky M, et al. Société Française de Biologie Clinique. Section of physiopathology. Commission “reference values”. Utilisation of reference values. (Document J, stage 3, version 1). *Ann Biol Clin* 1982;40:697–708.
9. Queralto JM, Ribo A, Cortes M, Domenech MV, Ferrer P, Fuentes J, et al. Documento D: producción y utilización de valores de referencia. *Quím Clín* 1987;6:49–68.

10. Alström T, Gräsbeck R, Lindblad B, Solberg HE, Winkel P, Viinikka L. Establishing reference values from adults: recommendation on procedures for the preparation of individuals, collection of blood, and handling and storage of specimens. Committee on Reference Values of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:649–52.
11. Henny J, Vassault A, Boursier G, Vukasovic I, Mesko Brguljan P, Lohmander M, et al. Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1893–900.
12. Horowitz GL. Reference intervals: practical aspects. *EJIFCC* 2008; 19:95–105.
13. Jones GRD, Haeckel R, Loh TP, Sikaris K, Streichert T, Katayev A, et al. Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:20–9.
14. Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a literatedriven definition of big data in healthcare. *BioMed Res Int* 2015; 2015:639021.
15. Berger ML, Doban V. Big data, advanced analytics and the future of comparative effectiveness research. *J Comp Eff Res* 2014;3: 167–76.
16. Lupșe OS, Crișan-Vida M, Stoicu-Tivadar L, Bernard E. Supporting diagnosis and treatment in medical care based on big data processing. *Stud Health Technol Inf* 2014;197:65–9.
17. Dereli T, Coşkun Y, Kolker E, Güner Ö, Ağırbaşlı M, Özdemir V. Big data and ethics review for health systems research in LMICs: understanding risk, uncertainty and ignorance-and catching the black swans?. *Am J Bioeth* 2014;14:48–50.
18. Tolan NV, Parnas ML, Baudhuin LM, Cervinski MA, Chan AS, Holmes DT, et al. “Big data” in laboratory medicine. *Clin Chem* 2015;61:1433–40.
19. Gruson D, Helleputte T, Rousseau P, Gruson D. Data science, artificial intelligence, and machine learning: opportunities for laboratory medicine and the value of positive regulation. *Clin Biochem* 2019;69:1–7.
20. Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *Lancet Oncol* 2019;20:e262–73.
21. Kim M, Shin SY, Kang M, Yi BK, Chang DK. Developing a standardization algorithm for categorical laboratory tests for clinical big data research: retrospective study. *JMIR Med Inform* 2019;7:e14083.
22. Shine B, Barth JH. Big data in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2019;56:308–9.
23. Ghasemi A, Zahedias S. Normallity tests for statistical analysis: a guide for non-statistician. *Int J Endocrinol Metabol* 2012;10: 486–9.
24. Wosniok W, Haeckel R. A new indirect estimation of reference intervals: truncated minimum chi-square (TMC) approach. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1933–47.
25. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Rascher W, Rauh M, Metzler M. Indirect determination of pediatric blood count reference intervals. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:863–72.
26. Lott JA, Smith DA, Mitchell LC, Moeschberger ML. Use of medians and “average of normal” of patients’ data for assessment of longterm analytical stability. *Clin Chem* 1996;42:888–92.
27. Peng X, Lv Y, Feng G, Peng Y, Li Q, Song W, et al. Algorithm on age partitioning for estimation of reference intervals using clinical laboratory database exemplified with plasma creatinine. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1514–23.
28. Ichihara BJC. IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med* 2010;48: 1537–51.
29. Grossi E, Colombo R, Cavuto S, Franzini C. The REALAB project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data. *Clin Chem* 2005;51:1232–40.
30. Katayev A, Fleming JK, Luo D, Fisher AH, Sharp TM. Reference intervals data mining: no longer a probability paper method. *Am J Clin Pathol* 2015;143:134–42.
31. Baadenhuijsen H, Smit JC. Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: application of a modified Bhattacharya procedure. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985;23:829–39.
32. Haeckel R, Wosniok W, Arzideh F. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 1. General considerations and concepts for determination. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1033–42.
33. Arzideh F, Wosniok W, Gurr E, Hinsch W, Schumann G, Weinstock N, et al. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 2. A bimodal retrospective concept for determining reference limits from intra-laboratory databases demonstrated by catalytic activity concentrations of enzymes. *Clin Chem Lab Med* 2007;45: 1043–57.

34. Den Elzen WPJ, Brouwer N, Thelen MH, Le Cessie S, Haagen IA, Cobbaert CM. NUMBER: standardized reference intervals in the Netherlands using a “big data” approach. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:42–56.
35. Inal TC, Serteser M, Coskun A, Ozpinar A, Unsal I. Indirect reference intervals estimated from hospitalized population for thyrotropin and free thyroxine. *Croat Med J* 2010;51:124–30.
36. Lo Sasso B, Vidali M, Scazzone C, Agnello L, Ciaccio M. Reference interval by the indirect approach of serum thyrotropin (TSH) in a Mediterranean adult population and the association with age and gender. *Clin Chem Lab Med* 2019;25:1587–94.
37. Icol YO, Aslan D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:867–76.
38. Shine B. Use of routine clinical laboratory data to define reference intervals. *Ann Clin Biochem* 2008;45:467–75.
39. Zellner A, Richardson AM, Lidbury BA, Hobson P, Badrick T. An investigation into outlier elimination and calculation methods in the determination of reference intervals using serum immunoglobulin A as a model data collection. New York: Cornell University; 2019. arXiv:1907.
40. Oosterhuis WP, Modderman TA, Pronk C. Reference values: Bhattacharya or the method proposed by the IFCC?. *Ann Clin Biochem* 1990;27:359–65.
41. Plebani M. Harmonization of clinical laboratory information – current and future strategies. *EJIFCC* 2016;27:15–22.
42. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: the complete picture. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:741–51.
43. Tate JR, Johnson R, Sikaris K. Harmonisation of laboratory testing. *Clin Biochem Rev* 2012;33:121–2.
44. Zardo L, Secchiero S, Sciacovelli L, Bonvicini P, Plebani M. Reference intervals: are interlaboratory differences appropriate?. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1131–3.
45. Jones GR, Barker A, Tate J, Lim CF, Robertson K. The case for common reference intervals. *Clin Biochem Rev* 2004;25:99–104.
46. De la Salle B, Pathology Harmony Haematology Sub-Group. Pathology harmony moves on: progress on implementation in haematology. *Br J Haematol* 2012;158:804–5.
47. International Organization for Standardization (ISO). ISO 17511: 2020 in vitro diagnostic medical devices – requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. London: ISO; 2020.
48. Cobbaert C. Time for a holistic approach and standardization education in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:311–3.
49. Jansen RTP, Cobbaert CM, Weykamp C, Thelen M. The quest for equivalence of test results: the pilgrimage of the Dutch Calibration 2.000 program for metrological traceability. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1673–84.
50. Cobbaert C, Weykamp C, Franck P, de Jonge R, Kuypers A, Steigstra H, et al. Systematic monitoring of standardization and harmonization status with commutable EQA-samples – five year experience from the Netherlands. *Clin Chim Acta* 2012;414: 234–40.
51. Ricós C, Perich C, Boned B, González-Lao E, Diaz-Garzón J, Ventura M, et al. Standardization in laboratory medicine: two years’ experience from category 1 EQA programs in Spain. *Biochem Med* 2019;29:010701.
52. Ricós C, Fernández-Calle P, Marques F, Minchinela J, Salas A, Cecilia M-B, et al. Impact of implementing a category 1 external quality assurance scheme for monitoring harmonization of clinical laboratories in Spain. *Adv Lab Med* 2020;1:20200008.

REPORTAJE AL DR.H.B.WU PHD



Dr. Alan H.B. Wu

En primer lugar, quiero presentar al autor de este libro, el Dr. Alan H.B. Wu, quien es Profesor de Medicina de Laboratorio en la Universidad de San Francisco, California. Actualmente tiene a su cargo la jefatura de la sección de Química Clínica, Toxicología y Farmacogenómica de dicho hospital. Muchos de nosotros seguramente lo conocemos por su gran trayectoria en el campo de los marcadores cardíacos, así como en la evaluación del uso de los dispositivos utilizados en las pruebas que se realizan en el punto de atención del paciente (*Point of Care Testing*).

El Prof. Alan H.B. Wu desde hace mucho tiempo está realizando un excelente trabajo para promover el valor del laboratorio clínico en el público general. Cabe mencionar que antes de la pandemia los profesionales del laboratorio éramos prácticamente desconocidos para la sociedad.

Los que hemos tenido la fortuna de leer alguno de sus libros nos sentimos realmente identificados con sus historias, las cuales nos llevan a reflexionar y replantear nuestra actividad profesional diaria. En muchas de sus historias, el laboratorio ha salido fortalecido por

Por:

Q.F B.C Beatriz Varela



la contribución que ha realizado, tanto para el diagnóstico como para la resolución de casos clínicos complejos.

Muchos de ustedes en estos momentos se deberán estar preguntando cómo fue que llegó la Asociación Bioquímica Uruguaya (ABU) a traducir el libro **“El asesino oculto: cuando las pruebas de laboratorio clínico salen mal”** del Prof. Alan H.B. Wu. La colaboración con la traducción se gestó a partir de una reunión virtual, la cual se encontraba enmarcada en el XIII Congreso Uruguayo de Bioquímica Clínica 2020. El Prof. Alan H.B. Wu, había aceptado amablemente nuestra invitación para asistir presencialmente a nuestro congreso bajo el programa de profesor invitado de la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC), sin embargo, la pandemia no permitió realizar el congreso en forma presencial y se realizó bajo la modalidad virtual. Fue así que en una de esas reuniones virtuales nació este proyecto.

Con el objetivo de difundir el libro “El asesino oculto: cuando las pruebas de laboratorio clínico salen mal” y contar algunos de los hechos escondidos detrás de este libro, decidimos

realizarle una entrevista al Prof. Alan H.B. Wu que esperamos sea de su interés. A continuación, se presenta el resultado de dicha entrevista:

1. ABU: ¿Qué le motiva a contar estas historias?

Prof. Alan Wu: a pesar de que el 70% de las decisiones médicas son tomadas en base a los resultados del laboratorio, el laboratorio es infravalorado y subestimado. Los medios de comunicación presentan al laboratorio como una "caja negra", en donde las muestras entran y la información sale. Nadie fuera del laboratorio entiende el esfuerzo que se realiza para emitir un resultado de calidad. Mis historias indirectamente muestran el valor de nuestra profesión, es decir, que cuando las pruebas del laboratorio no son utilizadas de forma adecuada, se producen errores médicos. Pensé que era el momento de contar estas historias médicas fascinantes, en las que el laboratorio clínico proporcionó información crítica, la cual llevó a un buen resultado médico, o cuando faltó la misma condujo a un mal resultado.

2. ABU: ¿A qué público están dirigidos sus libros?

Prof. Alan Wu: las historias están dirigidas a un público no especializado y están escritas al nivel de alguien que tiene cierta formación científica. Uno de los objetivos de mis libros es atraer a los estudiantes de secundaria y universitarios a nuestra profesión.

3. ABU: ¿Cuántos libros ha escrito y en qué idiomas están disponibles?

Prof. Alan Wu: de los 6 libros que he escrito, 3 se han traducido al italiano, uno al coreano, uno al chino tradicional y otro al simplificado, y ahora uno al español. Hemos vendido unos 7.000 ejemplares del libro en formato papel y electrónico. Está por salir un séptimo libro "Un diario de COVID" el cual está dirigido a niños de secundaria y bachillerato.

4. ABU: ¿Sus historias están basadas en hechos reales?

Prof. Alan Wu: sí, todos los relatos están basados en hechos reales, la mayoría de ellos procedentes de mis propias experiencias, también alguna de las historias que escribí se basaron en relatos periodísticos y de colegas. En las historias fue necesario cambiar algunos de los hechos no médicos, para que el paciente en el cual se basaron las historias no

las reconozca y por lo tanto no pueda reclamar una violación de su privacidad.

5. ABU: ¿Qué encontrará el lector en el libro "El asesino oculto: cuando las pruebas de laboratorio clínico salen mal"?

Prof. Alan Wu: el libro le permitirá entender al lector cómo se utilizan los resultados del laboratorio clínico para la toma de decisiones médicas relevantes, y cuáles pueden ser las consecuencias si la información no se genera en forma correcta, o si los datos se interpretan de forma equivocada.

6. ABU: ¿Cuál es el objetivo que le gustaría alcanzar con sus libros?

Prof. Alan Wu: debido a la disminución de los reembolsos por las pruebas de laboratorio, mi motivación es cambiar la imagen del laboratorio clínico para que los recursos puedan mantenerse a un alto nivel. La industria farmacéutica se enfrentó a una crisis similar hace una década. Cambiaron su imagen mediante una amplia campaña en los medios de comunicación. La industria del diagnóstico no tiene los fondos necesarios para adoptar este enfoque (ingresos de 1,25 billones de dólares frente a 0,085 billones, respectivamente). Mi objetivo es mostrar al público que necesita convencer a los legisladores para que apoyen al laboratorio clínico.

7. ABU: ¿Cómo ve el papel del profesional del laboratorio clínico a medio y largo plazo?

Prof. Alan Wu: la profesión del laboratorio clínico tiene que pasar de ser simplemente un proveedor de información a ser un consultor médico. Esto solo puede hacerse si el personal del laboratorio recibe respeto y está dispuesto a ser más proactivo, por ejemplo, interactuando con los clínicos, asistiendo a las reuniones de los servicios asistenciales, haciendo presentaciones, etc.

8. ABU: ¿Cuál sería su sugerencia para elevar el perfil del laboratorio tanto a nivel del sistema de salud como de la comunidad?

Prof. Alan Wu: como punto de partida, una sugerencia algo egocéntrica sería fomentar la lectura de mis libros, esto podría impulsar el diálogo entre el personal del laboratorio y el personal médico, y del laboratorio con el público en general. También la autoría de nuevos casos por parte de otros profesionales

del campo (todos tenemos historias cautivadoras que podemos contar que son "más extrañas que la ficción").

9. ABU: ¿Usted cree que funcionará realmente su plan para aumentar el perfil del laboratorio?

Prof. Alan Wu: después de haber publicado libros durante 6 años, me doy cuenta de que este "esfuerzo de base" es ineficaz y tiene pocas probabilidades de éxito. Por lo tanto, mi plan definitivo es crear una serie de televisión popular que se centre en el personal del laboratorio clínico con médicos y enfermeras como personajes secundarios. He iniciado conversaciones con productores, agentes y guionistas de Hollywood para presentar esta idea a los estudios.

10. ABU: ¿Qué es un modelo existente para una serie de televisión?

Prof. Alan Wu: la serie *Crime Scene Investigation* (CSI) es una de las series más exitosas de la historia de la televisión estadounidense (3 temporadas con más de 800 horas de episodios), este programa transformó la apreciación que tenía el público sobre la ciencia. Antes de CSI, los programas de crímenes estaban protagonizados por policías

y detectives (al igual que los programas de medicina actuales que solo cuentan con médicos y enfermeras). Hoy en día, como resultado directo de CSI, los estudiantes quieren convertirse en científicos forenses, los gobiernos locales han puesto más recursos en los laboratorios forenses y los miembros de los jurados tienen mayores expectativas en cuanto a la calidad de las pruebas presentadas en los casos de crímenes. Espero que un programa similar protagonizado por científicos clínicos haga lo mismo por nuestra profesión. Pero en lugar de resolver crímenes, estaríamos mejorando la salud y salvando vidas, una misión mucho más elevada y universal.

Esperamos que esta entrevista al Prof. Alan Wu les haya generado intriga, expectativas y deseo de leer el libro, para adentrarse en el apasionante mundo del laboratorio clínico.

Este libro se puede adquirir a través de Amazon y está disponible tanto en formato papel como en digital (Kindle). Es importante aclarar que no es necesario contar con un dispositivo de lectura de ebook, el libro una vez bajado se puede leer en la computadora, tablet o teléfono celular. Si alguna sociedad nacional quiere adquirir un número grande de libros para sus socios le pedimos que se pongan en contacto con la ABU.





IFCC

International Federation
of Clinical Chemistry
and Laboratory Medicine



COMITÉ DE REDACCIÓN



Dr. Raúl Girardi
Fundación Bioquímica Argentina
raul.girardi@fba.org.ar
Argentina



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



Dra. Alejandra Arias
Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina
aariasar@yahoo.com.ar
Argentina



Prof. Dra. María Montserrat Blanes González
Asociación de Bioquímicos del Paraguay
montseblanes0612@gmail.com
Paraguay



María Jezabel Vite Casanova
Colegio Mexicano de Ciencias del Laboratorio Clínico A.C.
mjvitec@prodigy.net.mx
México



Dr. Antonio Rider Pérez
Asociación Española de Medicina de Laboratorio Clínico
presidencia@aefa.es; aefa@aefa.es
España



Dra. Alejandra Cano Huízar
Federación Nacional de Químicos Clínicos CONAQUIC A.C.
qfb_ale@yahoo.com, presidencia@conaquic.com
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
zorirga27@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
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



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



PharmD, MSc, EuSpLM Henrique Reguengo
Sociedade Portuguesa de Medicina de Laboratório
henrique.reguengo.sqc@chporto.min-saude.pt
Portugal



Dr. Amadeo Sáez Alquezar
Programa Nacional de Controle de Qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
amadeo62@gmail.com
Brasil



Dr. Xavier Fuentes Arderiu
Emérito Fundador
2461xfa@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
mariapasquel@yahoo.com
Ecuador



Dr. Cristóbal Avivar Oyonarte
Presidente Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y Medicina de Laboratorio
cristobal.avivar@ephpo.es, crisavivar67@gmail.com
España



Msc. Alba Marina Valdez de García
Asociación de Químicos Biólogos de Guatemala
albalvaldesdegarcia@gmail.com
Guatemala



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 2021
Junio 2021
Octubre 2021

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

 [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.