



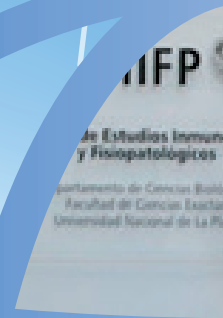
# DIAGNÓSTICO IN VITRO

No. 20 - febrero 2022

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

FIN DE LA PANDEMIA, ¿O NO?

**NOVEDADES Y NOTICIAS**

05

I CONGRESO NACIONAL EXTRAORDINARIO SOCIEDAD BOLIVIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

09

CONGRESO SOCIEDAD ANDALUZA DE ANÁLISIS CLÍNICOS Y MEDICINA DE LABORATORIO. EL LABORATORIO CLÍNICO Y POINT OF CARE TESTING (POCT)

11

LA SEQC<sup>ML</sup> PRESENTA EL PRIMER LIBRO BLANCO DE LA MEDICINA DE LABORATORIO EN ESPAÑA

13

XV CONGRESO NACIONAL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN ESPAÑA

**ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**

18

LA APLICACIÓN DE LAS ÓMICAS PARA COMPRENDER LA BASE MOLECULAR DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA

**REPORTAJE**

33

REPORTAJE AL DR. GUILLERMO DOCENA



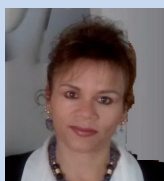
Director  
Dr. Raúl Girardi  
Argentina



Dra. María del  
Carmen Pasquel  
Carrera  
Ecuador



Dra. Patrocinio  
Chueca  
España



Dra. Alba  
Cecilia Garzón  
Colombia



Dra. Beatriz  
Mina Guerrero  
Bolivia

# Editorial

## Fin de la pandemia, ¿o no?

Desde el final del año pasado estamos asistiendo a la vertiginosa diseminación a nivel mundial de la variante Ómicron. Esta variante tiene características particulares como ser altamente transmisible y menos letal entre los contagiados. En paralelo, los datos estadísticos nos dicen que la vacuna es un excelente medio para evitar casos graves, aunque esto no significa que no pueda haberlos e incluso muertes aún entre los vacunados. Con números variables según los países en general indican que entre el 70 - 80% de los internados fallecidos, no estaban vacunados o lo estaban de manera incompleta, demostrando la eficacia de la campaña de vacunación, pero sin dejar de despreciar la significativa cifra del 20% de vacunados fallecidos.

Permítaseme preguntar: ¿es Ómicron la última variante?, ¿pueden aparecer nuevas?, ¿estas nuevas variantes pueden ser más peligrosas? Realmente no estoy en condiciones de responder esas preguntas. Puedo suponer que, si el virus accede a poblaciones con bajo nivel de vacunación y si le sumamos poblaciones socialmente vulnerables con problemas de desnutrición y hacinamiento, aumentarán los casos, y la probabilidad del surgimiento de otras variantes contagiosas y que puedan ser más letales.

La supuesta menor virulencia de la variante predominante actualmente, la posibilidad de que surjan nuevas y que puedan ser más peligrosas, la eficiencia de las vacunas sobre los vacunados, pero una tendencia mundial a evitar la vacunación y los infectados contagiados que sufren graves consecuencias, me hacen suponer que es arriesgado considerar que la pandemia terminó y, por lo tanto, deberíamos mantener los elementos y prácticas de protección como el uso de mascarilla, la distancia, la ventilación, la menor

Por:

Dr. Raúl Girardi

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



intensidad de contacto, etc. Evitar la probabilidad de que se produzcan nuevas variantes a partir de la multiplicación del virus en poblaciones desprotegidas, desnutridas y hacinadas. De ser así sin duda debemos llegar al 100% de vacunados, prestando atención a la universalización de la campaña llegando a los sectores vulnerables y a los jóvenes y niños que, por tener una intensa vinculación social, se convierten en factores de transmisión.

Estamos viendo un comportamiento donde muchos países están relajando los cuidados, Dinamarca acaba de levantar prácticamente todas las restricciones y la vida de los ciudadanos ha vuelto a casi la normalidad como era antes de la pandemia. Otro tanto está ocurriendo en el Reino Unido, en España se quiere reemplazar el sistema de vigilancia por un programa de seguimiento de la enfermedad COVID 19, hablando de "gripalización" como si fuera una enfermedad respiratoria más. Para la sociedad la imagen o idea transmitida es que la enfermedad COVID 19 no es ya más una enfermedad grave. Tal vez por un error de concepto o un error comunicacional de las autoridades.

Los mandatos de vacunación son un hecho en la práctica en varios países del mundo. En el mundo se instaló un debate que ya ha originado controversias en varios países donde se requiere estar vacunado para desarrollar varias actividades de la vida pública.

En América Latina, un continente donde históricamente la adhesión a los planes de vacunación tiene altísimo acatamiento y donde los movimientos antivacunas no lograban hacer pie, vemos que Ecuador es el primer país de la región en imponer la vacunación obligatoria contra el coronavirus ante el aumento de casos de la variante Ómicron. En Argentina se presentaron 2 proyectos de ley para su obligatoriedad, pero aún no decide hacerlo por el carácter de ser una vacuna autorizada para “uso de emergencia”.

Los médicos en Francia, los maestros en Nueva Zelanda o los funcionarios gubernamentales en Canadá, tienen que estar vacunados para trabajar. Indonesia puede negar beneficios a aquellos que se nieguen a vacunarse. Grecia las ha hecho obligatorias para mayores de 60. Austria las impondrá como obligación para todos a partir de febrero, habrá excepciones por motivos médicos o religiosos, pero el resto de población sin vacunar se enfrentará a multas por no ir por sus dosis. Alemania tiene fuertes debates internos sobre imponer o no la obligatoriedad.

En el plano social hemos asistido al caso de Novak Djokovic en Australia donde quedaron al desnudo los fuertes debates sobre las libertades

y derechos individuales frente al bien común. Se expusieron desde los más válidos y respetables argumentos políticos, libertarios, filosóficos y creencias personales, enfrentados a la legalidad y respeto a las normas de un país independiente que hizo del cuidado de su población un dogma en la pandemia, ubicando al día de hoy al país en la posición 29 con 2.500.000 de contagios, 3.800 muertes después de haber pasado durante el año 2020 y 2021 una curva plana llegando a tener hasta agosto del año 2021 apenas 36.000 casos.

La pandemia fue y es un desafío enorme para la humanidad entera, la ciencia y la tecnología han respondido de una manera inédita como nunca antes se había visto, los gobiernos y autoridades han tenido comportamientos dispares, erráticos o certeros, la sociedad en general tomó la pandemia con responsabilidad, entendiendo que los beneficios de los cuidados y la vacunación a toda la población redundará en un beneficio mundial, lejos de los prejuicios o desinformaciones personales. Decía el excelente escritor y filósofo español Miguel de Unamuno:

*“La libertad es un bien común, mientras no participen todos de ella, no serán libres los que se crean tales”.*

Saludos cordiales.

*Dr. Raúl Girardi*



# I Congreso Nacional Extraordinario Sociedad Boliviana De Bioquímica Clínica



Por:

Dra. Beatriz Mina G.

Member WG IANT  
Consejo Editorial DIV

La Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica (SBBC), celebró el I Congreso Nacional Extraordinario, que tuvo lugar del 2 al 4 de diciembre de 2021, en el Colegio Departamental de Bioquímica y Farmacia de la ciudad de Tarija.

El evento se desarrolló gracias a la colaboración de organismos internacionales como la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI), y la Fundación Bioquímica Argentina (FBA), organismos que siempre muestran una disposición rápida y oportuna para apoyar estos eventos científicos.

El programa científico y la realización operativa del I Congreso Nacional Extraordinario de la SBBC fueron óptimos. Dos destacados profesionales internacionales participaron y expusieron sus mejores acervos, experiencias e investigaciones en el Simposio Internacional, el MSc. Juan Pablo Grammatico (Argentina), con la conferencia "Planificación estratégica y liderazgo de proyectos innovadores en servicios de salud – laboratorios clínicos". Por su parte, el Dr. Claudio Duymovich (Argentina), se refirió a la importancia de la "Evaluación externa de la calidad y acreditación de laboratorios".

Uno de los temas centrales del Simposio, fue la planificación estratégica, siendo de vital importancia para las organizaciones, ya que en sus propósitos, objetivos, mecanismos, etc., se resume el rumbo y la directriz que toda la organización debe seguir, teniendo como objetivo final, el de alcanzar las metas fijadas.

En este sentido, el MSc. Juan Pablo Grammatico, se refirió a la importancia de la

planificación estratégica y de qué forma beneficia a las instituciones de salud y el Laboratorio de Análisis Clínicos. "La principal importancia de la planificación estratégica es que permite diseñar escenarios futuros. Una organización que pretenda ser exitosa debe tener como premisas el entendimiento comprometido de su misión, fortalecer una cultura enfocada en los valores a los que asocia, y definir claramente una visión. La construcción de la visión es un paso fundamental para el proceso de planificación estratégica, ya que si no se sabe hacia dónde ir muchos esfuerzos podrían resultar improductivos y, por otra parte, sería muy difícil identificar asertivamente oportunidades valiosas para el desarrollo sostenible", apunta.

La planificación estratégica es una herramienta de gestión que permite establecer el quehacer y el camino que deben recorrer las organizaciones para alcanzar las metas previstas, teniendo en cuenta los cambios y demandas que impone su entorno. En este sentido, es una herramienta fundamental para la toma de decisiones en el interior de cualquier organización.

Así mismo, su implementación está en manos de toda la organización, pero es importante contar con una unidad funcional que tenga como prioridad mantener la alineación de todas las áreas alrededor de la estrategia, y hacer seguimiento a su ejecución para garantizar el éxito.

Otra cuestión de importancia fundamental es la de considerar las expectativas, las obligaciones y las necesidades de respaldo de los sectores interesados. En las condiciones de sistemas complejos en que se desarrollan las organizaciones, resulta imposible alcanzar objetivos sostenibles sin

considerar la evaluación del triple impacto: económico, social y ambiental; en cada estrategia y actividad que sea prevista.

Por otra parte, la planificación estratégica es responsabilidad de las funciones de dirección, pero siempre es acertado mantener una comunicación eficaz con todos los estamentos de la organización, para informar sobre posibles líneas de acción y recibir retroalimentación que permitan orientar apropiadamente la definición de futuras actividades.

Por su parte, el Dr. Claudio Duymovich, Presidente de la Fundación Bioquímica Argentina, realizó una descripción del Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) de la FBA.

“La Evaluación Externa de la Calidad es un elemento fundamental para la garantía de calidad del Laboratorio de Análisis Clínicos. Es un elemento vital que asegura la comparabilidad de los resultados de un laboratorio con respecto a otros laboratorios y permite evaluar a largo plazo el funcionamiento del mismo. Participando en un Programa de Evaluación Externa, el laboratorio puede comparar sus resultados con los de otros laboratorios que utilizan la misma u otra metodología”, aclara el Dr. Duymovich.

Las características del PEEC de la FBA son que proveen un servicio integral que asegura la eficacia del mismo. La Evaluación Externa de la Calidad de las áreas del Laboratorio Clínico, actualmente se encuentran en funcionamiento con 28 subprogramas. Además, la FBA ha establecido un Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica (LARESBC), con el objetivo de apoyar las actividades de estandarización que el PEEC lleva a cabo.

El laboratorio participante del PEEC puede acceder a los servicios del LARESBC obteniendo de esa forma elementos fundamentales para validar sus procedimientos analíticos e instrumentos. Además, el PEEC de la FBA registra convenios nacionales e internacionales de participación.

El Dr. Claudio Duymovich, señaló lo siguiente: “Uno de los pilares necesarios para garantizar la calidad analítica es la Evaluación Externa de la Calidad en los Laboratorios de Análisis Clínicos. Básicamente, una misma muestra (la cual debemos asimilar a un paciente) es analizada por los laboratorios clínicos, cada cual con su estructura analítica.

El análisis de los resultados permite al profesional a cargo del laboratorio evaluar su posición con



Dr. Claudio Duymovich, en la conferencia “Evaluación externa de la calidad y acreditación de laboratorios”.



MSc. Juan Pablo Grammatico, "Planificación estratégica y liderazgo de proyectos innovadores en servicios de salud – laboratorios clínicos".

respecto al resto de los laboratorios participantes en general, con respecto al grupo de laboratorios que tienen la misma (o similar) estructura analítica y finalmente con respecto a valores de referencia del componente investigado. El laboratorio puede evaluar su desempeño histórico analizando los distintos resultados obtenidos a lo largo de un período, además, puede comparar el desempeño de su procedimiento analítico con el de otros procedimientos utilizados por otros laboratorios y obtener información necesaria para la toma de decisión en el cambio de métodos. Es una actividad permanente del laboratorio clínico".

Los Laboratorios de Análisis Clínicos y sus profesionales responsables hace años que vienen trabajando para ofrecer a la población los mejores resultados posibles con una calidad que asegure la confiabilidad de los mismos. Es importante mencionar que la mayoría de los laboratorios procesan las muestras de los pacientes con un sistema de Control de Calidad Interno y otro sistema de Evaluación Externa de la Calidad que permiten detectar las desviaciones de las magnitudes analíticas.

En este aspecto, para completar el trabajo de aseguramiento de la calidad en los laboratorios, nace el Programa de Acreditación de Laboratorios (PAL), con el objetivo de ayudar a establecer una red federal de laboratorios clínicos acreditados que permita prestar servicios de calidad a la población de las diferentes regiones del país. Las premisas fundamentales del PAL son el desarrollo de sistemas de mejora continua de la calidad y el compromiso de ayudar a armonizar el desempeño de los laboratorios clínicos argentinos a niveles regionales e internacionales.

El proceso de acreditación consiste en la evaluación de las actividades del laboratorio comparando las mismas con una serie de estándares de estructura, procesos y resultados, que se corresponden con las fases preanalíticas, analíticas y posanalíticas.

Todos estos procesos de control de la calidad le dan a la población, la posibilidad de concurrir a su laboratorio de confianza, con la tranquilidad de que le brindará los mejores resultados posibles.





De izquierda a derecha: Dr. Claudio Duymovich, Dr. Álvaro Justiniano G, MSc. Juan Pablo Grammático.



Participantes de las Filiales Departamentales de la S.B.B.C. con los profesores.



# Congreso Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y Medicina de Laboratorio.

## El Laboratorio Clínico y Point of Care Testing (POCT)

Por:

Dr. Cristobal  
Avivar Oyonarte

Presidente de la SANAC



Por:

Dr. Jose Angel  
Noval Padillo

Presidente Comité  
Organizador XXVIII  
Congreso



Durante los días 10 al 12 de Marzo del 2022 nuestra Sociedad celebrará su congreso anual en la ciudad de Sevilla, capital de Andalucía, está previsto sea presencial, confiando que para esas fechas la pandemia de COVID esté totalmente controlada en España por su altísimo índice de vacunación.

Sirva este congreso una vez más a nuestra cita anual, ya clásica de los profesionales del sector, con un programa atractivo y otros muchos

puntos de interés para nuestra profesión en el que juntos podamos intercambiar impresiones, proyectos y experiencias profesionales.

### Tema a tratar

Todos los años, elegimos para nuestro congreso un tema de alto interés y relevancia, en este caso hemos decidido tratar sobre " **El Laboratorio Clínico y Point of Care Testing (POCT)**".

Como todos sabéis el POCT se está convirtiendo en una línea estratégica en los laboratorios y es precisamente en nuestra comunidad donde se están pilotando proyectos de POCT con amplia repercusión clínica.

Este tema está despertando un gran interés, los avances en electroquímica, óptica, robótica, informática y con la incorporación de la nanotecnología y biosensores han permitido desarrollar nuevos dispositivos portátiles que pueden ser utilizados fuera del Laboratorio, por otra parte el gran desarrollo de la Biología Molecular está permitiendo la incorporación de un gran número de test adaptados a estas tecnologías, con un incremento logarítmico y acorde al **futuro del LAB 4.0**.

### Ponentes y resumen programa

Como siempre elegimos para el tema un elenco importante de ponentes, tanto profesionales del Laboratorio como compañeros clínicos y expertos del tema, con una alta representación de nuestros compañeros andaluces, podréis encontrar toda la información la página web de la SANAC, (<https://www.sanac.org/>) a modo de resumen:

Comenzaremos el congreso con un **taller** titulado *POCT, de la Teoría a la Práctica* presentado por el Dr. Cristóbal Avivar. La **primera mesa**, versará sobre *Hospital de Emergencias COVID-19*, nuevo concepto de atención al paciente, moderada por el Dr. Jose Angel Noval.

La **conferencia inaugural** "*Cisnes negros y rinocerontes grises. Datos, algoritmos y el futuro de la salud*", será impartida por Jaime García Cantero. *Director de Retina en el País y de la sección de tecnología en hoy por hoy de Cadena SER*.

La **segunda mesa** tratará de "Utilidad del POCT en la mejora de las urgencias hospitalarias" moderada por el Dr. Antonio León Justel.

La **tercera mesa** " POCT en atención primaria, será moderada por la Dra. María Jesús Pareja Megía. Directora del Plan Andaluz de los Laboratorios Clínicos, en la que podremos contar con los proyectos de POCT, en nuestra comunidad.

Dispondremos de un espacio para la exposición de las mejores comunicaciones orales, Moderado por la Dra. Gema María Varo Sánchez. Presidenta Comité Científico SANAC. También tendremos una jornada sobre

las "Recomendaciones sobre el uso de la nomenclatura **GLC-GNC** coordinada por el Dr. Félix Gascón.

Como un tema excepcional este año se hará un foro de **diálogos clínicos en POCT**, moderado Dr. Cristóbal Avivar. Presidente SANAC. en el que contaremos con la impresión y experiencia de nuestros compañeros de Iberoamérica del *Working Group for Ibero-American Nomenclature and Translations (WG-IANT) de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* a través de su Rincón Iberoamericano (RIA).

### SANAC y Sevilla:

Nuestra Sociedad se constituye como asociación profesional de carácter científico sin ánimo de lucro, e integra a todos los profesionales del Laboratorio Clínico, con presencia y colaboración en nuestro sistema sanitario de la Junta de Andalucía.

Nuestro objetivo es colaborar y mantener contactos entre todos los profesionales de los laboratorios para trabajar de forma coordinada y permanentemente informados, así como compartir y facilitar la difusión del conocimiento entre todos los profesionales.

También realizamos toda la formación y mejora continua para los profesionales de los distintos estamentos y áreas del laboratorio y estamos en permanente contacto con los grupos de trabajo hospitalarios y de Atención primaria.

Recientemente, hemos pasado a ser miembros asociados de la IFCC, lo que ofrece a nuestros socios una vía de participación y colaboración internacional y, en ese seno, también hemos entrado a formar parte del WG-IANT a través de su Rincón Iberoamericano.

Andalucía es la Comunidad Autónoma más poblada de España, con 8,5 millones de habitantes, disponiendo de una red sanitaria de 1.519 centros sanitarios, entre ellos 30 hospitales en los que tenemos presencia con nuestros asociados, siendo la Sociedad Científica Autónoma más grande de España.

Os esperamos en este congreso en Sevilla, ciudad única y diferente, bien comunicada por avión o AVE y que presenta una gran variedad de actividades culturales y de ocio con una excelente restauración.

# La SEQC<sup>ML</sup> presenta el primer Libro Blanco de la Medicina de Laboratorio en España

Por:

**Dra. Imma Caballé Martín**

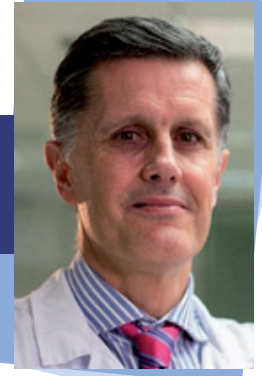
Presidenta de la SEQC<sup>ML</sup>



Por:

**Dr. Antonio Buño Soto**

Vicepresidente de la SEQC<sup>ML</sup>



Actualmente, y debido a la pandemia de la COVID-19, el Laboratorio Clínico se ha hecho más visible para la población general y se ha puesto en valor su papel imprescindible para la mejora de la salud.

Sin embargo, a pesar de su importancia, a fecha de hoy no está disponible una base de datos fiable sobre el número de los laboratorios en funcionamiento en España, lo que dificulta el conocimiento real de su actividad, su personal y organización.

La Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>), como representante español en la federación europea *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) e internacional *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) y consciente de su responsabilidad como sociedad científica de referencia en España, ha decidido elaborar el primer Libro Blanco de la Medicina de Laboratorio, para poder dar luz y visibilidad a los laboratorios clínicos en España y de esta manera obtener una imagen actual de los mismos, recogiendo información que hasta la fecha no existía.

En su elaboración han participado todos los miembros de la actual Junta Directiva de la SEQC<sup>ML</sup> y ha contado con la colaboración de socios de diferentes Comunidades Autónomas y una consultora externa.

La Dra. Imma Caballé, presidenta de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio considera que disponer de este Libro Blanco permite conocer la realidad de la profesión, comprender el tamaño del sector, el número de laboratorios, la estructura organizativa, la capacidad de respuesta, los profesionales y la actividad realizada. Con los datos obtenidos, se pueden analizar las necesidades actuales y las que se van a producir en el futuro, evaluar las decisiones a tomar y actuar favoreciendo el futuro de nuestra profesión.

Para la elaboración del Libro Blanco se han recogido los datos relativos al año 2019 de 174 laboratorios clínicos, los cuales han informado 55,9 millones de peticiones y 800 millones de determinaciones. Se ha descartado hacer el estudio con los datos del año 2020 por la distorsión que provocaría en el análisis el contexto de la pandemia de la COVID-19.

El Informe de la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN) del 2018 sitúa el número de determinaciones en 880 millones, mientras que los datos recopilados en este informe representan aproximadamente un 90% de ese valor.

**Retos profesionales y tecnológicos para la innovación y gestión del cambio en el Laboratorio**

El Dr. Antonio Buño, vicepresidente de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio apunta que



este Libro Blanco pretende ayudar a configurar y establecer los retos profesionales y tecnológicos necesarios para la innovación y gestión del cambio en el Laboratorio Clínico.

Un ejemplo claro según la Dra. Caballé, es la necesidad de renovar la plantilla de profesionales, ya que el envejecimiento de las plantillas obliga a considerar seriamente el reemplazo por nuevos profesionales. Ahora bien, para poder ampliar el número de residentes es necesario conocer la situación actual. Esta información sobre los laboratorios clínicos era totalmente insuficiente antes de la elaboración de este Libro Blanco.

Según los datos recogidos en el documento, los laboratorios clínicos en España tienen una necesidad de plazas para renovar la plantilla que implica en torno al 20-25% de los titulados en los próximos 5 años (el 23% de los titulados supera actualmente los 60 años).

Con una mirada más amplia, en los próximos 15 años será necesario renovar más de la mitad de la plantilla de los laboratorios clínicos en España, por lo que si las planificaciones no se adecúan en tiempo a la demanda prevista, en pocos años se empezará a notar la escasez de profesionales en el sector.

Otra de las cuestiones esenciales para el futuro de la Medicina de Laboratorio, según se extrae del documento que se presentó en el marco del Congreso Nacional del Laboratorio Clínico (LabClin 2021), es la unificación de las especialidades de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica en una especialidad única que agrupe la formación de los residentes y aumente la posibilidad de trabajo en todas las Comunidades Autónomas. Para la presidenta de la SEQC<sup>ML</sup>, esta unificación no se puede dilatar más, y al realizarla es necesario al mismo tiempo incrementar el número de residentes para compensar el descenso de profesionales debido a la edad.

La actividad del Laboratorio Clínico está determinada asimismo por el cambio tecnológico y por las innovaciones en el campo del diagnóstico *in vitro*. Sin embargo, puntualiza el Dr. Buño que para que la innovación se ponga en marcha tenemos la necesidad de mejorar la regulación de los sistemas de compras con contratación pública para que se ajusten a la realidad del laboratorio.

### El valor de la Medicina de Laboratorio

La Medicina de Laboratorio contribuye al cribado de las enfermedades, a su prevención y detección temprana, al diagnóstico, al seguimiento y a la predicción de la respuesta al tratamiento. La información que se genera en el Laboratorio Clínico

permite tomar decisiones clínicas cruciales que cambian el curso de la enfermedad, permiten escoger los mejores tratamientos y, por todo ello, aumentan la salud y el bienestar de las personas.

Los últimos estudios señalan que el 66% de las decisiones clínicas dependen de los datos del Laboratorio Clínico y su peso en el proceso asistencial es significativamente creciente. Un papel fundamental en las decisiones clínicas frente al coste que representa, que para España se encuentra cercano al 3% del gasto sanitario. Según datos de FENIN, el número total de peticiones a los laboratorios clínicos ronda los 65 millones por año, resultando en la realización de alrededor de 880 millones de determinaciones por año.

Respecto a la situación de la Medicina de Laboratorio en España en comparación con otros países europeos, se observa que Alemania sigue liderando el gasto *per cápita* en reactivos con 26 euros/habitante, seguido de Francia (24€) y Reino Unido (16€). España presenta valores similares a los países de su entorno, con un gasto medio de 22 euros/habitante y año.

En cuanto a la acreditación por la norma ISO 15189 que reconoce la competencia técnica de un laboratorio y la fiabilidad de los resultados, garantizando que se cumplen unos determinados criterios de calidad y competencia no son uniformes entre los países europeos dependiendo o no de su obligatoriedad. Así, mientras que, en el año 2014, en el Reino Unido el 94% de los centros contaban con esta acreditación, en España este valor era muy ínfimo.

La SEQC<sup>ML</sup> aboga desde hace años por la obligatoriedad de la acreditación de todos los laboratorios de análisis clínicos, siendo la única Sociedad de Laboratorio en España que realiza esta apuesta. Como destaca su presidenta, debemos tener muy presente que el Laboratorio Clínico contribuye de manera decisiva al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades y a la mejora de la salud poblacional. La acreditación de los laboratorios supone un paso crucial en la consecución de estos objetivos.

Actualmente, en España únicamente están acreditados 85 laboratorios según esta norma, de acuerdo a los datos de la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

Puede acceder al texto completo en el siguiente enlace, el texto está disponible para socios y no socios de la SEQC<sup>ML</sup> realizando el registro previo:

<https://publicaciones.seqc.es/inicio/54-libro-blanco-de-la-medicina-de-laboratorio.html>



# XV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico en España



Del 7 al 13 de noviembre se celebró de manera virtual la XV edición del Congreso Nacional del Laboratorio Clínico ([LabClin 2021](#)), organizado por las tres sociedades de ámbito nacional del laboratorio clínico, la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>), la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML) y la Asociación Española del Laboratorio Clínico (AEFA).

Respecto a los temas elegidos para configurar el programa del Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, la Dra. Pastora Rodríguez, presidenta del comité organizador, explica que abarcan los aspectos más novedosos y los mayores retos que tienen en este momento los laboratorios clínicos: transformación digital, inteligencia artificial y sus aplicaciones, telemedicina, generación de valor, medicina de precisión; sin perder de vista temas asistenciales más directos y, por supuesto, las últimas actualizaciones en COVID-19.

La Dra. Pastora Rodríguez, destaca que, en esta edición, ha existido una amplia representación de ponentes, por supuesto de todas las especialidades de la Medicina de Laboratorio, pero también de muchas otras como Nefrología, Ginecología, Endocrinología, Medicina Intensiva, Oncología, Pediatría, Alergología. Los laboratorios están en contacto con otros servicios para la innovación, la participación en la asistencia y en las decisiones clínicas. En la conferencia inaugural, el Dr. Carlos Martín Montañés habló sobre una vacuna que podría ayudar a erradicar la tuberculosis. Y, como otro tema novedoso, en un *workshop* organizado por la SEQC<sup>ML</sup> se presentó el Libro Blanco de la Medicina de Laboratorio.

## Abordaje de la enfermedad renal crónica (ERC)

Uno de los temas que se trataron en este congreso fue el abordaje de la enfermedad renal crónica (ERC), en el que los profesionales del

laboratorio clínico ejercen un papel imprescindible, como explicó la Dra. Sílvia Gràcia, especialista en Bioquímica Clínica, miembro de la SEQC<sup>ML</sup> y adjunta del Servicio de Laboratorios de la Fundación Puigvert (Barcelona), ya que la ERC es una enfermedad silente con muy escasa sintomatología y en la que el resultado de las pruebas de laboratorio es crucial para la detección, clasificación pronóstica y seguimiento de los pacientes.

La ERC es el deterioro progresivo e irreversible de la función renal y se define por la presencia, durante un periodo superior a tres meses, de alteraciones en la estructura o en la función renal con consecuencias para la salud, independientemente de la causa que las haya originado. Esta enfermedad afecta a 1 de cada 7 adultos en España (15,1% de la población), una prevalencia más elevada que la estimada en estudios previos en nuestro país y similar a la observada en otros países como Gran Bretaña o Estados Unidos. Estos resultados apoyan el hecho del importante problema de salud que supone la ERC según la Dra. Gràcia.

Además, si no se diagnostica ni trata a tiempo, la consecuencia más importante de la ERC es el aumento, muy significativo y desde los estadios iniciales, de la morbimortalidad, principalmente de causa cardiovascular, tanto en las poblaciones de riesgo como en la población general. Por otra parte, el tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante renal), aunque afecta únicamente al 1% de los pacientes, conlleva una marcada reducción de la expectativa de vida y constituye uno de los tratamientos más costosos de las enfermedades crónicas. Respecto a la población con más riesgo de desarrollar ERC, la Dra. Gràcia especifica que son, sin duda, los pacientes con diabetes o hipertensión arterial. Otras poblaciones susceptibles son los individuos con antecedentes familiares, glomerulonefritis, pielonefritis, litiasis y enfermedades autoinmunes, pero el abanico es muy amplio.

## Pruebas de laboratorio para la enfermedad renal crónica

La Dra. Gràcia afirma que los análisis de laboratorio que se realizan para detectar la ERC son fundamentalmente dos: la medida de creatinina sérica acompañada de una ecuación de estimación de filtrado glomerular (en la actualidad, la ecuación CKD-EPI-2009) y el cociente albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana. Estas pruebas permiten clasificar a los pacientes en categorías pronósticas, determinar pautas de actuación y criterios de derivación a Nefrología. Los laboratorios son un pilar fundamental en el diagnóstico de la ERC al incorporar en los informes de laboratorio el filtrado glomerular estimado mediante una ecuación. Sin embargo, debemos mejorar la calidad analítica de los métodos de medida de creatinina, tal como vienen reflejando desde hace tiempo los resultados del Programa de Control de Calidad con material conmutable de la SEQC<sup>ML</sup>, lo que conlleva la sustitución de los métodos de Jaffé por métodos enzimáticos, que son los únicos que cumplen las especificaciones de calidad basadas en criterios de variabilidad biológica.

En cuanto a la implicación de la SEQC<sup>ML</sup> en el estudio de la función renal, la Dra. Gràcia afirma que esta sociedad ha participado activamente en la elaboración y actualización de documentos de consenso y recomendaciones para la evaluación de la función renal con otras sociedades científicas, como la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP) y el Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA). Recientemente, la Dra. Gràcia ha participado también en la actualización del Documento de Consenso sobre ERC de la SEN junto con otras ocho sociedades científicas.

## La desnutrición hospitalaria, sus métodos de cribado y las aportaciones del laboratorio clínico

La disfagia, las enfermedades neurológicas, las patologías oncológicas, la diabetes y la enfermedad cardiovascular son las situaciones clínicas que se relacionan en mayor medida con la desnutrición hospitalaria. Asimismo, la prevalencia de esta condición es el doble en pacientes polimedcados en comparación con los no polimedcados, según datos del estudio PREDyCES ([Prevalencia de la Desnutrición hospitalaria y Costes asociados en España](#)) en el que se evaluaron 1.597 pacientes de 31 hospitales representativos del Sistema Nacional de Salud. La mayor prevalencia de desnutrición, tanto al ingreso en el hospital como al alta, se concentra en el grupo de edad de mayores de

80 años. Precisamente, de las aportaciones del laboratorio clínico a la desnutrición hospitalaria ha tratado uno de los simposios del XV Congreso Nacional de Laboratorio Clínico ([LabClin 2021](#)).

El Dr. José Ruiz Budría, especialista en Bioquímica Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) y miembro de la Comisión de Nutrición y Vitaminas de la SEQC<sup>ML</sup> considera que las principales consecuencias de la desnutrición asociada a la enfermedad son: aumento de la morbilidad; incremento de la estancia hospitalaria, lo que conlleva un aumento de los costes hospitalarios; aumento de la mortalidad y de los reingresos; y menor respuesta a las terapias médicas y quirúrgicas. Además, ha puntualizado que la desnutrición asociada a la enfermedad comprende toda situación carencial, sea causa o consecuencia de la enfermedad, de los procedimientos terapéuticos, de la hospitalización o de las complicaciones. Ahora bien, sería más correcto hablar de desnutrición clínica, ya que con este concepto entendemos que la vigilancia nutricional debe hacerse durante todo el proceso de la enfermedad, tanto si se presenta en el ámbito hospitalario, como en atención primaria.

Según las recomendaciones del documento de consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España, debe realizarse algún método de cribado para detectar la desnutrición de forma precoz en las primeras 24-48 horas. Para ello, cada centro debe utilizar el método de cribado más factible de usar. Existen métodos de cribado clínicos, automatizados y mixtos. Los métodos clínicos incluyen datos subjetivos y objetivos (peso, talla, cambios de peso, etc.). Los métodos de cribado automáticos se basan en métodos analíticos, pero también captan otros datos útiles para el cribado disponibles en las bases de datos del sistema informático del hospital.

El Dr. Ruiz Budría considera que de los métodos de cribado existentes para adultos los más utilizados son el *Mini Nutritional Assessment* (MNA), *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002) y el *Subjective Global Assessment* (SGA); todos ellos métodos de cribado clínicos. En lo que concierne a los métodos automáticos, el más utilizado es el *Controlling Nutritional Status* (CONUT), que se basa en una primera fase en tres magnitudes analíticas (albúmina, colesterol y linfocitos totales) que se encuentran en la mayoría de las peticiones analíticas al ingreso del paciente.



En concreto, en el estudio PREDyCES se concluyó que la prevalencia de desnutrición hospitalaria observada según el NRS-2002 fue del 23,7%, alcanzando valores del 37% en pacientes mayores de 70 años y hasta un 45% en los mayores de 85 años. La mayor prevalencia se encontró en pacientes con enfermedades neoplásicas, del sistema respiratorio y cardiovascular.

### **Implantación del cribado de desnutrición asociada a la enfermedad en España**

El Dr. Ruiz Budría afirmó que, en la actualidad, la mayoría de los hospitales de nuestro país tienen establecidos protocolos de despistaje de la desnutrición clínica siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), utilizando métodos clínicos (MUST y NRS-2002), aunque cada vez es mayor la implementación de los métodos automáticos.

Asimismo, el papel de los profesionales del laboratorio clínico es implementar el método de cribado automático CONUT o alguno de los otros existentes, como FILNUT (Fase de Filtro Nutricional Analítico), para discriminar los pacientes con riesgo de desnutrición moderado o grave y, con ello, alertar al clínico para que tome las medidas nutricionales adecuadas en cada caso.

La SEQC<sup>ML</sup> está en estrecha relación con las diferentes sociedades científicas para la elaboración conjunta de documentos y recomendaciones. Asimismo, en el Congreso se ha presentado una [calculadora del riesgo nutricional](#) (según CONUT), que está disponible en abierto en la página de la SEQC<sup>ML</sup> en el apartado de la Comisión de Nutrición y Vitaminas.

### **El cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo**

La preeclampsia es una enfermedad propia del embarazo, que desaparece cuando finaliza la gestación. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, siendo la hipertensión arterial la más común, pero puede afectar a diferentes órganos como riñón, hígado, sistema nervioso central y otros. Se estima que la preeclampsia complica alrededor del 2-5% de los embarazos en España. Afortunadamente, la asistencia sanitaria en España y la conciencia de la enfermedad en la mujer gestante permite detectar la enfermedad en sus etapas iniciales en numerosos embarazos, impidiendo su evolución a las formas más graves, según la investigadora Marta Fabre Estremera, miembro

de la Comisión de Diagnóstico Prenatal de la SEQC<sup>ML</sup>.

El espectro clínico de la preeclampsia es muy amplio. Alrededor del 85% de los casos se presentan después de la semana 34 de gestación, son los de presentación tardía y suelen cursar como formas leves sin repercusión importante en el pronóstico materno y/o fetal. Otro tema distinto es el 15% restante, que son las formas de comienzo temprano, antes de la semana 34 del embarazo y que se asocian con más frecuencia a graves complicaciones maternas y fetales. De hecho, la preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal. En España, es la segunda causa de muerte materna. Se trata de una patología progresiva, podemos tratar los síntomas y signos clínicos, lo que no impide la evolución de la enfermedad. Aunque la mayoría de los casos tienen una marcha benigna, es necesario vigilar su progreso e intervenir antes de que evolucione a formas graves, como la eclampsia o el síndrome HELLP (siglas inglesas de hemólisis, aumento enzimas hepáticas y trombocitopenia). El único tratamiento efectivo en los casos graves es la finalización de la gestación.

Según señala la investigadora, el cribado de preeclampsia en el primer trimestre de la gestación nos ayuda a identificar a las gestantes con un mayor riesgo de preeclampsia precoz y a ofrecer el tratamiento diario con ácido acetilsalicílico comenzando antes de la semana 16 del embarazo. Esta conducta no previene la enfermedad, pero sí disminuye la posibilidad de desarrollar una preeclampsia temprana y grave, lo que es beneficioso para la madre y el feto. En nuestro país, hace poco más de 10 años era impensable hablar de cribado de preeclampsia. Era una enfermedad diagnosticada con una edad gestacional avanzada por su sintomatología y, en cierta manera, impredecible. En el año 2020, la [Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia \(SEGO\)](#), en su última guía clínica, recomendó realizar el cribado de preeclampsia en el primer trimestre de gestación. Ahora nos encontramos en una época de transición. No existe un consenso sobre qué estrategia realizar, pero sí una tendencia a implantar el cribado. Probablemente, en una década o antes, sea un cribado más dentro de la asistencia clínica habitual a la embarazada. La Comisión de Diagnóstico Prenatal de la SEQC<sup>ML</sup> está trabajando en la elaboración de un documento de consenso acerca de las diferentes estrategias y calculadoras disponibles para realizar el cribado de la preeclampsia en el primer trimestre de gestación.

Además, según la Dra. Fabre, actualmente, la Medicina Materno-Fetal está centrando su interés en la predicción y prevención de las complicaciones del embarazo desde el primer trimestre. En concreto, el manejo de la preeclampsia está sufriendo una eclosión de iniciativas, desde la introducción de los marcadores angiogénicos en sangre materna, tanto para la predicción como para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. Los profesionales del laboratorio tenemos un papel fundamental, debemos colaborar y aportar herramientas a nuestros colegas obstetras, en esta nueva Medicina Materno-Fetal.

### Preeclampsia en pandemia

Sobre la pandemia por coronavirus y su repercusión en la detección de la preeclampsia, lo que ha sucedido es que los primeros meses fueron muy complicados para todos. Por una u otra razón se cancelaban consultas, los controles analíticos o las ecografías de control no se realizaban, pero en general, se hicieron grandes esfuerzos para que la atención a la embarazada no se viese afectada. En relación con la preeclampsia, quizás se ha visto afectada por lo que llamamos sindemia, es decir, las consecuencias de la inquietud sanitaria derivada por la pandemia. Se ha observado un aumento del porcentaje de casos de preeclampsia en este último año, de manera muy significativa, en las mujeres que padecieron COVID-19 a lo largo de la gestación, pero también en las gestaciones de mujeres que no padecieron este virus, aunque de manera menos acusada.

### El cribado neonatal de la atrofia muscular espinal ya es una realidad

Otro de los temas que se abordaron fue el cribado neonatal genético. Al respecto, el Dr. Hugo Rocha, presidente de la Comisión de Diagnóstico Perinatal de la SEQC<sup>ML</sup> comentó que la utilización de test genéticos en el proceso de cribado neonatal no es algo nuevo. Desde hace tiempo se utilizan para confirmar enfermedades en neonatos con cribado positivo, así como pruebas de segundo nivel, con el objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad del cribado. Pero cuando hablamos de cribado neonatal genético, fundamentalmente pensamos en la utilización de test de genética (análisis de ADN) como abordaje primario al cribado, con el objetivo de detectar de forma temprana, y en una fase pre-sintomática, una enfermedad genética en el neonato.

Concretamente, el avance más reciente y significativo ha sido la adopción y rápida implementación del cribado genético de la atrofia muscular espinal. Es la primera enfermedad en ser cribada por un test genético de ADN y un marco importante, pues abre el futuro al cribado neonatal de más enfermedades por este tipo de abordajes. La existencia de estudios piloto en curso para la aplicación de la secuenciación masiva como abordaje primario del cribado neonatal también es relevante, pues posibilita la generación de datos que permitan evaluar sus ventajas y dificultades reales.

No obstante, Rocha puntualizó que el cribado neonatal genético plantea varias cuestiones éticas y una gran discusión sobre las ventajas reales para el neonato de algunos planteamientos. Otro problema son las variantes de significado incierto o asociadas a formas clínicas de presentación tardía, algo difícil de gestionar en un planteamiento de cribado neonatal. Por otra parte, los profesionales del laboratorio clínico tienen un papel fundamental en los laboratorios de genética y en los de cribado neonatal, siendo responsables de muchos de los avances científicos de estas dos áreas en los últimos años. Por eso, una conjugación de competencias de estos profesionales será fundamental en el futuro del cribado neonatal genético.

¿Cómo puede mejorar la medicina de precisión la salud del recién nacido? La utilización de test de ADN en el neonato puede aportar información relevante en cuanto al diagnóstico de enfermedades genéticas, pronóstico e incluso respuesta a fármacos. Toda esta información tiene la potencialidad de permitir un tratamiento personalizado y más eficaz del neonato. Sin embargo, muchas cuestiones éticas se plantean en este tipo de abordaje, en el contexto del cribado neonatal.

### Campaña #TecnologíaParaVivir

Coincidiendo con el XV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, FENIN pone en valor la aportación del Diagnóstico in Vitro (DIV) en un nuevo [video](#) de la campaña #TecnologíaParaVivir para dar a conocer a la sociedad la aportación de las distintas soluciones tecnológicas sobre la salud de la población y el sistema sanitario.

El laboratorio clínico ha pasado de ser un mero acompañante en el proceso de atención al paciente a ser un verdadero actor principal, resaltó en esta pieza audiovisual el doctor Antonio Buño, vicepresidente de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio SEQC<sup>ML</sup>. Gracias a la tecnología, hemos sido capaces de incorporar en los laboratorios el equipamiento que nos permite hacer una medicina personalizada.





# La aplicación de las ómicas para comprender la base molecular de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica

El artículo original puede encontrarse aquí: [https:// doi.org/10.1515/almed-2021-0023](https://doi.org/10.1515/almed-2021-0023).

---

## AUTOR

---

Joan Clària

---

## CORRESPONDIENTE AL AUTOR

---

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular,  
Hospital Clínico de Barcelona, C/ Villarroel 170,  
08036, Barcelona, España.  
E-mail: [jclaria@clinic.cat](mailto:jclaria@clinic.cat)

---

## PALABRAS CLAVE

---

Enfermedad hepática avanzada; inflamación sistémica; inmunometabolismo; inmunosupresión; mediadores lipídicos bioactivos.

---

## TÍTULO

---

La aplicación de las ómicas para comprender la base molecular de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica

---

## RESUMEN

---

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) es un síndrome complejo que desarrollan los pacientes con cirrosis aguda descompensada. En esta patología, un sistema inmune desequilibrado y la excesiva inflamación sistémica están estrechamente relacionados con el fallo orgánico y la mortalidad a corto plazo. En la presente revisión, describimos la contribución de las llamadas tecnologías “ómicas” a la caracterización del estado hiperinflamatorio en pacientes con cirrosis descompensada aguda que han desarrollado ACLF, centrándonos en el papel de la metabolómica, la lipidómica y la transcriptómica en la identificación de los factores desencadenantes (patógenos y patrones moleculares asociados al daño [PAMPs y DAMPs]), así como de las moléculas efectoras (citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y mediadores lipídicos bioactivos) que provocan la activación del sistema inmune innato. Esta revisión también describe el papel esencial que pueden desempeñar las ciencias “ómicas” a la hora de acelerar la identificación de nuevos biomarcadores, que podrían dar lugar a la implementación de nuevas terapias o intervenciones destinadas a proteger a estos pacientes de la excesiva inflamación sistémica, así como del fallo orgánico.

### **Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF)**

La ACLF es un síndrome grave al que se asocia una elevada mortalidad a corto plazo que desarrollan los pacientes con cirrosis hepática con descompensación aguda (DA). La ACLF se caracteriza por la presencia de disfunción orgánica e insuficiencia hepática, renal, cerebral, y de los sistemas respiratorio, circulatorio y de coagulación, definidos conforme a los criterios de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y el Consorcio sobre la Insuficiencia Hepática Crónica (EASL-CLIF) [1–3]. La ACLF se clasifica en tres grados de gravedad (ACLF-1, -2 y -3) dependiendo

del número de fallos orgánicos. Tal como establecen los criterios EASL-CLIF, en la ACLF de grado 1 se incluyen los pacientes con insuficiencia renal, hepática, circulatoria o respiratoria, o coagulopatía asociada a niveles de creatinina de entre 1,5 y 1,9 mg/dL o encefalopatía hepática de grado I o grado II o ambos, así como los pacientes con insuficiencia cerebral con niveles de creatinina de entre 1,5 mg/dL y 1,9 mg/dL. La ACLF de grado 2 se establece con la presencia de dos fallos orgánicos. En la ACLF de grado 3 se incluyen los pacientes con tres o más fallos orgánicos. El estudio CANONIC, un estudio observacional prospectivo en 1343 pacientes hospitalizados por descompensación aguda de la cirrosis, definida según los criterios basados en la evidencia de ACLF, que incluyen la presencia de uno o varios fallos orgánicos y un riesgo de mortalidad a los 28 días del 15% o más [1]. En los países occidentales, la ACLF tiene especial prevalencia entre los pacientes jóvenes con enfermedad hepática alcohólica y, en el 60% de los casos, está causada por infecciones bacterianas o alcoholismo activo. En los países asiáticos, la ACLF se suele diagnosticar en pacientes con cirrosis relacionada con la hepatitis B, con una prevalencia más baja de insuficiencia orgánica extrahepática.

### La inflamación sistémica es un signo distintivo de la ACLF

Hallazgos recientes que han permitido conocer mejor la patofisiología de la ACLF demuestran la asociación entre la inflamación sistémica y el daño orgánico en pacientes con cirrosis AD que desarrollan ACLF [4–6]. Este estado hiperinflamatorio sistémico lo causa la producción en masa de mediadores inflamatorios como las citocinas, las quimiocinas, los factores de crecimiento y los mediadores lipídicos bioactivos, que tienen capacidad para inducir daño tisular mediado por la respuesta inmune, un proceso llamado inmunopatología. Por ejemplo, en la microvasculatura de los órganos vitales, las citocinas proinflamatorias dañan el glucocáliz endotelial, provocando la adhesión de los neutrófilos y los monocitos a las células endoteliales y su trans migración a los tejidos [7]. Las células inmunes activadas, a su vez, liberan mediadores como proteasas, moléculas oxidativas, citocinas citotóxicas y mediadores lipídicos de inflamación (esto es, prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT)) que intensifican el daño tisular.

Actualmente se desconoce la identidad de los factores desencadenantes (si son de origen infeccioso o no) que provocan una inflamación

sistémica excesiva en los pacientes con cirrosis AD evolucionada a ACLF. El 33% de los pacientes con ACLF presentan infecciones bacterianas [8] por lo que los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) producidos por las bacterias infecciosas probablemente contribuyen a dicha inflamación (Figura 1). Además, los PAMP circulantes podrían ser el resultado de la translocación de productos bacterianos desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica. De hecho, los pacientes con cirrosis AD que desarrollan ACLF suelen presentar sobrecrecimiento bacteriano, mayor permeabilidad de la mucosa intestinal y disfunción del sistema inmunológico innato intestinal [9]. Las PAMP, son estructuras moleculares muy conservadas que el organismo anfitrión reconoce a través de unos receptores específicos llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRR), entre los que se encuentran, entre otros, los receptores tipo Toll (TLR), presentes en la superficie celular o en el compartimento endosómico, y los receptores tipo NOD, presentes en el citosol de las células inmunes [10]. Estos receptores reconocen los ácidos nucleicos y las proteínas, lípidos y carbohidratos característicos de las bacterias y los virus. La activación de los PRR estimula las cascadas de señalización que activan factores de transcripción como el factor nuclear (NF)- $\kappa$ B o la proteína activadora-1 [11], que, a su vez, inducen la expresión de una batería de genes codificantes de las moléculas implicadas en la inflamación (esto es, la interleucina (IL)-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ ). La inflamación sistémica puede darse en pacientes con cirrosis AD y ACLF, en ausencia de infecciones bacterianas y/o translocación bacteriana, como resultado de la producción de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) por parte de los órganos y tejidos dañados (Figura 1). Los DAMP los producen las células muertas, moribundas o dañadas, y se originan en varios compartimentos celulares, especialmente en el núcleo (proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1) e histones), los mitocondrios (ADN mitocondriales y los péptidos de formilo) y el citosol (adenosín trifosfato (ATP)) [11].

La respuesta hiperinflamatoria sistémica en los pacientes con ACLF se suele ser concomitante a un sistema inmunológico innato disfuncional a nivel humoral, físico y celular [6, 12, 13]. Debido a la insuficiencia hepatocelular, los pacientes con cirrosis suelen presentar una capacidad contra la inmunidad humoral reducida, como resultado de una menor producción de proteínas de fase aguda, hipoalbuminemia y un sistema del complemento defectuoso [14, 15]. Así mismo, en la cirrosis AD, y más aún en la ACLF,

se ve afectada la barrera física, siendo la translocación bacteriana y la disfunción de la vasculatura y el endotelio sinusoidal sus características más frecuentes [6]. Teniendo en cuenta todos estos componentes del sistema inmunológico innato, el estado inmunológico general de los pacientes con ACLF puede variar entre un estado inmunosupresor/inmuno-regulador/tolerogénico y un estado fuertemente hiperinflamatorio, extremos que no son excluyentes entre sí.

### Mediadores solubles de inflamación en la ACLF

Tal como se ha descrito anteriormente, el sistema inmunológico innato incompetente en pacientes con ACLF se caracteriza por mayores niveles circulantes de proteínas pequeñas (citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento) y pequeños lípidos bioactivos (mediadores de lípidos), que activan respuestas inflamatorias e inmunológicas descontroladas.

### Análisis multiplex de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento

Las citocinas son glicoproteínas de bajo peso molecular que orquestan la efectividad de la inmunidad

innata induciendo inflamación local y respuestas sistémicas agudas [16, 17]. La producción de citocinas por parte de los leucocitos es uno de los primeros pasos de la cascada inflamatoria. Una vez liberadas, las citocinas se unen a receptores específicos en sus células diana [18]. Aunque los leucocitos son la principal fuente de producción de citocinas, existe cada vez más evidencia científica sobre el papel de las células parenquimales en la producción de citocinas inflamatorias, interactuando con los leucocitos para optimizar las respuestas inmunes [19]. Las citocinas también son importantes a la hora de iniciar, amplificar y mediar la inmunidad adaptativa [20]. Las citocinas se pueden clasificar en diferentes familias, como la familia de los TNF, las IL-6 y la familia de interferones (IFN)  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ . Las citocinas también se pueden clasificar según su papel como mediadores proinflamatorios o anti-inflamatorios. Los TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 son citocinas proinflamatorias bien caracterizadas, mientras que los antagonistas de los receptores (IL-1ra) de IL-4, IL-10 e IL-1 se consideran anti-inflamatorios [20]. La presencia de mayores niveles circulantes de TNF $\alpha$  e IL-6 en pacientes con cirrosis sin infecciones se describió hace décadas [21, 22], aunque no ha sido hasta hace poco cuando se ha realizado una caracterización más completa de estos mediadores

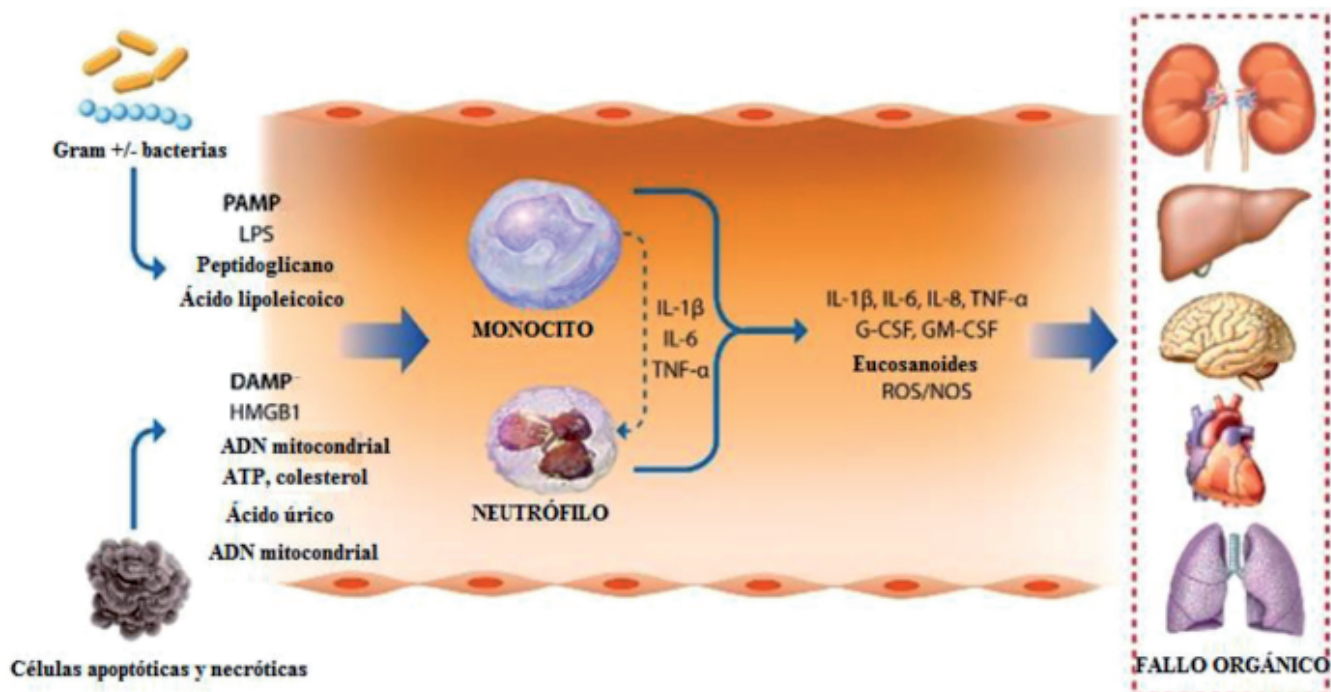


Figura 1.

Esquema de la función de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) liberados por bacterias Gram +/- (lipopolisacárido (LPS), peptidoglucanos y ácido lipoteicoico) y de los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) derivados de células necróticas o apoptóticas moribundas (proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), fragmentos de ADN mitocondrial, histones, ATP, colesterol y cristales de urato).



inflamatorios en la ACLF y su correlación con la gravedad de la enfermedad y los fallos orgánicos [4, 5]. En este contexto, una de las principales citocinas es la IL-6, que es una citocina pleiotrópica producida en respuesta a las infecciones y al daño tisular. El lipopolisacárido (LPS), la IL-1 $\beta$  o el TNF- $\alpha$  estimulan la producción de la proteína TLR4, que a su vez induce la síntesis y secreción de IL-6, uno de los principales factores que estimulan la liberación de proteínas hepáticas de fase aguda. La IL-6 está fuertemente correlacionada con el desarrollo de disfunción renal y mortalidad en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana [23]. Un aspecto importante a tener en cuenta es que en pacientes con ACLF, los niveles circulantes no solo de IL-6, sino de la mayoría de las citocinas, son de la misma magnitud que los descritos en pacientes con sepsis. Por lo tanto, el término “tormenta de citocinas”, que hace referencia a la producción desmesurada de estos mediadores como consecuencia de la sobreactivación del sistema inmune acompañada de inflamación sistémica, frecuente en las patologías sépticas [16], también es pertinente en la ACLF.

### **Análisis de los niveles circulantes de pequeños mediadores lipídicos bioactivos mediante la lipidómica dirigida**

Los mediadores lipídicos bioactivos provienen de especies de lípidos estructurales (fosfolípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados [AGPI]), que componen la bicapa lipídica de las membranas celulares [24]. La mayoría de los mediadores lipídicos se derivan de los AGPI omega-3 y omega-6, que son liberados a demanda por la fosfolipasa A<sub>2</sub> al citosol, en respuesta al estímulo inflamatorio de la membrana celular [24–26]. En el citosol, las vías enzimáticas de ciclooxigenasa (COX), lipoxigenasa (LOX) y citocromo P450 (CYP) convierten los AGPI en diversos mediadores lipídicos biológicamente activos, que se liberan para que actúen como autacoides [24–26]. El ácido araquidónico (AA), un ácido graso esencial poliinsaturado (omega-6), es el sustrato para la biosíntesis intracelular de una de las principales familias de mediadores lipídicos: los eicosanoides. La familia de los eicosanoides se compone de PG, tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), LT, lipoxinas (LXs) y ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs). Con la excepción de las LX, los eicosanoides poseen propiedades proinflamatorias y, de hecho, los PG y el TXA<sub>2</sub> son las principales dianas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) [27, 28]. Al igual que las citocinas, los eicosanoides son liberados en grandes cantidades por los leucocitos,

en respuesta a infecciones o al daño tisular provocados por la llamada “tormenta eicosanoide” [24].

Los eicosanoides y, concretamente, la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de los cinco signos cardinales de inflamación: edema, eritema, dolor, fiebre e impotencia funcional. La PGE<sub>2</sub> incrementa la permeabilidad vascular, contribuyendo a la extravasación de fluidos y a la aparición de edema (inflamación) [29]. Además, la PGE<sub>2</sub> sensibiliza las terminaciones de los nervios sensoriales periféricos situados en el lugar de la inflamación, actuando en la medula espinal para evocar hiperalgesia y dolor [29]. La PGE<sub>2</sub> también es crucial para la aparición de fiebre, siendo la piresis la consecuencia de los niveles elevados de PGE<sub>2</sub> en el sistema nervioso central, originados por las acciones de la IL-1 $\alpha$  producida por las células inmunes activadas en la circulación sistémica [30]. Finalmente, la PGE<sub>2</sub> ejerce amplias funciones inmunosupresoras dependiendo de su lugar de acción y formación, siendo un mediador clave en la disfunción de las células mieloides, que inhibe la eliminación de bacterias por la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa y la fagocitosis mediada por Fc $\gamma$ R [31, 32]. Por otro lado, los LT están complejamente implicados en las reacciones alérgicas e inflamatorias, siendo potentes mediadores de la inflamación. Por ejemplo, el LTB<sub>4</sub> induce la adhesión endotelial, la quimiotaxis y la activación de los leucocitos, la secreción de enzimas lisosomales y la producción de anión superóxido en los neutrófilos [33, 34]. Además, existen evidencia de que el LTB<sub>4</sub> estimula la síntesis de citocinas [34]. Los LTC<sub>4</sub>/LTD<sub>4</sub>/LTE<sub>4</sub> son potentes quimioatrayentes de eosinófilos, causan la fuga de plasma de las vénulas postcapilares, mejoran la secreción de mucosidad e inducen la síntesis y liberación de mediadores proinflamatorios, entre los que se incluyen la IL-8 y el factor de activación plaquetaria [26, 34].

Al igual que el AA (AGPI omega-6), algunos ácidos grasos poliinsaturados omega-3, como el ácido eicosapentaenoico (AE) y el ácido docosahexaenoico (AD), también son convertidos en mediadores de lípidos bioactivos por las vías COX, LOX y CYP aunque, en este caso, ejercen una potente acción anti-inflamatoria y proresolutiva [35–38]. Estos mediadores, que suelen recibir el nombre de “mediadores pro-resolutivos especializados” (SPM, por sus siglas en inglés), recientemente han atraído la atención de la comunidad científica, ya que no solo actúan como “señales de frenado” de inflamación persistente, sino que

también desempeñan una importante función en la resolución dinámica de la inflamación de los tejidos [35–38]. Concretamente, las enzimas COS y LOX pueden generar uno mediadores SPM llamados resolvinas, un producto de la interacción entre células inmunes durante la fase de resolución de la inflamación. Estas se clasifican en resolvinas de la serie D, si son derivadas del DHA, o resolvinas de la serie E si la biosíntesis se inicia en el EPA [35, 36]. Por otro lado, las enzimas LOX pueden convertir el DHA en otro tipo de mediadores SPM llamados protectinas (PD1) y maresinas (MaR1 y MaR2) [35, 36]. Finalmente, el ácido docosapentaenoico (DPA) (AGPI omega-3) también se puede metabolizar a resolvinas de la serie 13 (RvTs) [39].

Los mediadores SPM ejercen una doble función como señales de detención de la inflamación y como activadores de la resolución de la inflamación [35, 36]. Cada mediador SPM tiene unas propiedades antiinflamatorias específicas. Por ejemplo, la RvE1 reduce la infiltración de neutrófilos y la migración de células T, reduce la secreción de TNF  $\alpha$  e IFN $\alpha$ , inhibe la formación de quimiocina y bloquea la activación de NF-kB mediada por IL-1  $\beta$  [40]. RvD1 y RvD2 reducen el dolor inflamatorio, bloquean la expresión de IL-1 $\beta$  inducida por TNF $\alpha$  y limitan la infiltración de leucocitos polimorfonucleares en el cerebro, piel y peritoneo inflamados [41, 42]. Concretamente, RvD2 ha demostrado ser un potente regulador endógeno de las respuestas inflamatorias excesivas en ratones con sepsis microbiana [43]. Además, RvD2 reduce la expresión de IL-1 $\beta$ , la formación de multímeros de ASC (que median la agregación de los inflamomas) y la secreción de IL-1 $\beta$  maduras en los macrófagos producidos en el peritoneo y la medula espinal [44]. Por otro lado, PD1 y MaR1 ejercen acciones protectoras en modelos agudos de inflamación bloqueando la migración e infiltración de PMN en el lugar de la inflamación [35, 45]. Además de sus propiedades anti-inflamatorias, los SPM ejercen potentes acciones pro-resolutivas y aceleran el proceso de resolución también en rango nanomolar. En general, los SPM allanan el camino para la diferenciación de los monocitos en macrófagos fagocíticos, facilitando la eliminación de las células muertas o moribundas, así como la depuración de bacterias [46]. Por ejemplo, RvE1 estimula la fagocitosis de PMN apoptóticos por macrófagos y es un potente contrarregulador de la expresión de L-selectina [40, 47]. Cabe señalar que la fagocitosis de células apoptóticas por macrófagos también induce la biosíntesis de SPM, que actúan de forma autocrina para facilitar la fagocitosis [48].

Hasta hace poco se desconocía el papel de los mediadores lipídicos en la ACLF. Algunos estudios muestran que los niveles plasmáticos de ácidos grasos están aumentados en pacientes con cirrosis AD y ACLF [49], aunque entre el repertorio de ácidos grasos, los ácidos grasos poliinsaturados se ven invariablemente reducidos en pacientes con ACLF [50]. Esta supresión se puede observar al medir el contenido total plasmático, que representa con mayor precisión el perfil de AGPI en la circulación y no se aprecia cuando solo se analizan los AGPI libres circulantes [51]. Además, los pacientes con ACLF muestran un notable desequilibrio entre las familias de AGPI omega-6 y omega-3 (mayor proporción de AA (omega-6) con respecto a EPA (omega-3)), que es un marcador subrogado de inflamación sistémica y/o resolución alterada [51]. En relación con la resolución alterada, a finales de los años noventa, nuestro grupo describió un déficit en la formación de LXA4 en coinubaciones de PMN y plaquetas en pacientes con cirrosis AD, frente a sujetos sanos [52]. Además, en los leucocitos PMN de estos pacientes, detectamos en una respuesta quimiotáctica defectuosa frente a LTB4, una anomalía que probablemente contribuye a la disfunción bactericida característica de esta patología [52]. O'Brien y col demostraron que PGE2 ejerce un papel fundamental en la inducción del estado inmunosupresor de los pacientes con cirrosis AD y ACLF, que expone a estos pacientes a un mayor riesgo de infecciones recurrentes [53]. En un estudio de lipidómica dirigida realizado en 49 pacientes del estudio ATTIRE, el mismo grupo de investigadores también exploró el potencial de las infusiones de albúmina sérica a la hora de restaurar la función inmune en pacientes con cirrosis AD y ACLF, los efectos de la albúmina en la unión de PGE2 y su potencial interacción con los mediadores lipídicos pro-resolutivos [54]. El hallazgo más sorprendente de este estudio fue que se pueden distinguir dos fenotipos de pacientes con cirrosis AD según su perfil de mediadores lipídicos. Un grupo mostró un perfil hipoactivado con concentraciones reducidas de varios mediadores pro-resolutivos y pro-inflamatorios, entre los que se encuentran PD1, LXA4, PGs, TXB2 y LTB4, mientras que los otros mostraron un estado hiperactivado con mayor producción de estos mediadores lipídicos [54]. El segundo grupo mostró un elevado recuento de hematíes, una mayor temperatura y niveles aumentados de proteína C-reactiva (PCR) y citocinas, acompañados de mayores concentraciones de LPS plasmático. Estos investigadores también identificaron una tendencia distinta en las vías que inician la inflamación y las vías que la resuelven, entre los

pacientes con cirrosis AD supervivientes y los no supervivientes, lo que indica que la supervivencia también se asocia al perfil alterado de niveles de SPM [55]. Son necesarios más estudios para determinar el significado patofisiológico de estos hallazgos y si pueden resultar útiles a la hora de monitorizar la respuesta a terapia en la práctica clínica.

A la luz de la magnitud y diversidad de la red de mediadores lipídicos, una caracterización adecuada de dichas moléculas en patologías complejas como la ACLF requiere la aplicación de las ómicas en estudios con una amplia muestra

de pacientes como la cohorte CANONIC. Recientemente realizamos una aproximación lipidómica aplicando la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas (LC-MS/MS) para cribar 100 mediadores lipídicos en 246 pacientes con cirrosis AD, 119 de los cuales procedían del estudio CANONIC y padecían ACLF [50]. En total se detectaron 59 mediadores lipídicos (de 100) en el plasma de los pacientes cirróticos. Un análisis integrado reveló la relación entre la ACLF y niveles circulantes elevados de las familias de LT, PG, ácidos grasos epoxiceto y TX, concurrentes a niveles reducidos de LX y ácidos grasos epoxi.

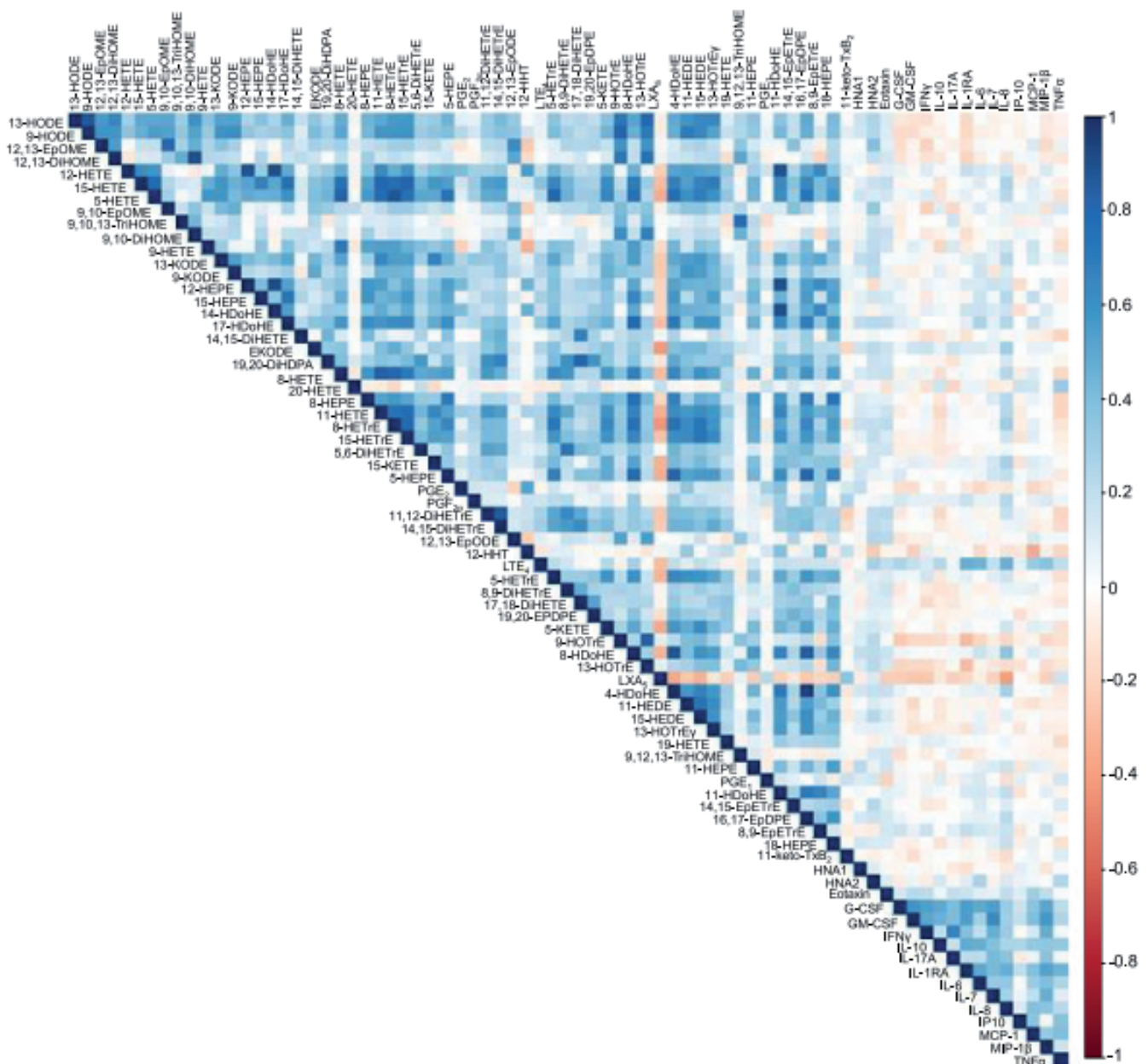


Figura 2. Matriz de correlación entre mediadores lipídicos y marcadores inflamatorios en pacientes con cirrosis aguda descompensada.



De los 59 mediadores lipídicos anotados, 16 mostraron una asociación significativa con la gravedad de la enfermedad. De estos, 11 mediadores lipídicos distinguieron a los pacientes de todas las fases (con o sin ACLF) de los sujetos sanos, mientras que dos mediadores lipídicos,  $LTE_4$  y ácido 12-hidroxiheptadecatrienoico (12-HHT), ambos derivados del AA, dejaron una huella plasmática mínima que discriminaba entre pacientes con y sin ACLF. Además,  $LTE_4$  fue uno de los principales mediadores lipídicos con regulación diferenciada y niveles gradualmente aumentados en AD y ACLF, con respecto a los sujetos sanos, así como en ACLF-3 frente a ACLF-1 y -2. Curiosamente, los niveles plasmáticos de  $LTE_4$  aumentaban con la progresión de la enfermedad y disminuían cuando esta mejoraba. Así mismo, se observó una correlación significativa entre  $LTE_4$  y la quimiocina inflamatoria IL-8 (Figura 2) y el marcador de necrosis/apoptosis queratina 18 (K18). Por otro lado, actualmente se desconoce el papel biológico del ácido 12-HHT, biosintetizado por la sintasa  $TXA_2$  a una proporción equimolar con respecto a  $TXA_2$ . Anteriormente se consideraba que 12-HHT era un mero bioproducto de la biosíntesis del potente vasoconstrictor  $TXA_2$ , aunque estudios recientes indican que este mediador lipídico puede inducir la quimiotaxis de las células inmunes al unirse al receptor 2 de  $LTB_4$  [56]. Nuestro estudio de lipidómica dirigida también reveló niveles elevados del eicosanoide proinflamatorio y vasoconstrictor  $PGF_{2\alpha}$  en pacientes con ACLF [53]. La  $PGF_{2\alpha}$  está ampliamente distribuida en el organismo y es una de las PG más abundantes en las regiones inflamadas, donde ejerce distintas actividades biológicas, incluyendo la contracción de la musculatura lisa bronquial y vascular y la regulación de la secreción de renina y la presión arterial [57]. Además, la  $PGF_{2\alpha}$  mostró ser un mediador lipídico con capacidad para distinguir a pacientes con ACLF de sujetos sanos y fue el único mediador lipídico asociado a insuficiencia circulatoria en pacientes con ACLF.

A diferencia de la  $LTE_4$  y la  $PGF_{2\alpha}$ , observamos que la  $LXA_5$  estaba invariablemente reducida en los pacientes con ACLF [50].  $LXA_5$  es un SPM derivado del EPA (AGPI omega3) que promueve la resolución efectiva de la inflamación. La biosíntesis de  $LXA_5$  por fuentes endógenas de EPA es iniciada por la enzima 15-LOX y principalmente se produce en las células con actividad de 15-LOX, como las del sistema inmune. Dado que los niveles circulantes de  $LXA_5$  estaban suprimidos en los pacientes con ACLF, mientras que sus niveles de EPA fueron similares a los de los pacientes con cirrosis AD y

los sujetos sanos, esto indica un acceso reducido en lugar de limitado a su sustrato biosintético (esto es, EPA). Así mismo, el análisis de expresión génica en los leucocitos confirmó un decremento notable de la expresión de 15-LOX en pacientes con ACLF frente a aquellos con cirrosis AD [50]. Además, los niveles plasmáticos de  $LXA_5$  mostraron una relación inversamente proporcional a IL-8 (Figura 2) y, junto con el ácido 12,13-epoxi-9-ceto-10(trans)-octadecenoico (EKODE) (derivado del ácido linoleico AGPI omega-6), conformaban un perfil asociado al fallo de la coagulación y la insuficiencia hepática en pacientes con ACLF [50]. Otros mediadores lipídicos derivados del ácido linoleico, esto es el ácido 9 (10)-epoxi-9Z-octadecenoico (EpOME) y 12(13)-EpOME, que son indicadores de actividad bactericida efectiva, también estaban significativamente deprimidos en ACLF [50]. En su conjunto, este estudio reveló que la desproporción entre mediadores lipídicos pro-inflamatorios (p.ej.  $LTE_4$ ) y mediadores anti-inflamatorios y pro-resolutivos (p.ej.  $LXA_5$ ) es un signo característico de inflamación sistémica severa en pacientes con ACLF. Así mismo, este estudio de lipidómica dirigida mostró una asociación entre el patrón de mediadores lipídicos específicos y la gravedad y pronóstico de los pacientes con ACLF.

### Inmunometabolismo e inflamación sistémica en la ACLF

Las respuestas inflamatorias consumen gran cantidad de energía y requieren la movilización de la reserva de nutrientes para promover la activación inmune, especialmente en un contexto de inflamación sistémica severa como en el caso de la sepsis [58, 59]. La metabolómica, que identifica y cuantifica los metabolitos de bajo peso molecular (el metaboloma), es la ómica más cercana a los fenotipos clínicos [60]. Los metabolitos no solo reflejan la actividad metabólica de los tejidos, sino que, dado que multitud de ellos también desempeñan una potente actividad biológica en procesos patofisiológicos críticos, estos también influyen en el fenotipo clínico. La mejor estrategia a la hora de caracterizar los cambios metabolómicos de síndromes complejos como la ACLF es realizar estudios no dirigidos de alto rendimiento (estudios agnósticos) en amplias series de pacientes. Se han publicado tres estudios recientes en los que se ha aplicado esta estrategia. El primero de ellos es un estudio llevado a cabo por Bajaj y col, que realizaron análisis a 602 pacientes del consorcio NACSELD [61]. El hallazgo más interesante de este estudio fue la identificación de metabolitos de origen microbiano asociados al desarrollo de



ACLF. Por su parte, Zacherini y col subrayaron la importancia de los metabolitos derivados de la proteólisis y del catabolismo de los aminoácidos en la ACLF [62]. Finalmente, el tercer estudio, realizado por Moreau y col [49], incluyó más de 831 pacientes reclutados prospectivamente en el estudio CANONIC (Figura 3), cuyos principales resultados son expuestos a continuación.

El aspecto más interesante del trabajo realizado por Moreau y col fue que identificaron un perfil plasmático compuesto de 38 metabolitos capaces de distinguir a los pacientes con ACLF de los que no la padecían [49] (Figura 4). La intensidad de esta huella metabólica aumentaba conforme lo hacían los grados de ACLF y se mostró similar a la de los pacientes con insuficiencia renal y a la de aquellos que no la tenían, lo que indica que dicho perfil no solo reflejaba una excreción renal reducida, sino también un metabolismo celular alterado (Figura 4). Sin embargo, la relación directamente proporcional observada entre los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios (TNF $\alpha$ ,

CD206 soluble y CD163 soluble) y la intensidad de la alteración metabólica señala a la inflamación sistémica como su principal impulsora [49]. El objetivo de este intenso metabolismo catabólico en los pacientes con cirrosis AD es aportar los nutrientes necesarios para satisfacer la enorme cantidad de energía que la respuesta inflamatoria precisa, que debe ser suficiente para la producción de mediadores inflamatorios, la proliferación y migración de células inmunes, la explosión respiratoria y la producción de proteínas de fase aguda [59]. Esta respuesta inflamatoria sistémica tan demandante en términos de energía requiere la reasignación de la reserva de nutrientes para impulsar la activación del sistema inmune. Para tal fin, las células inmunes compiten por la energía con otros programas de mantenimiento, entre los que se encuentran aquellos responsables del funcionamiento adecuado de los órganos periféricos. Finalmente, esta compensación de energía entre la activación inmune y la homeostasis de los órganos puede provocar hipometabolismo periférico, disfunción e insuficiencia orgánica en estos pacientes.

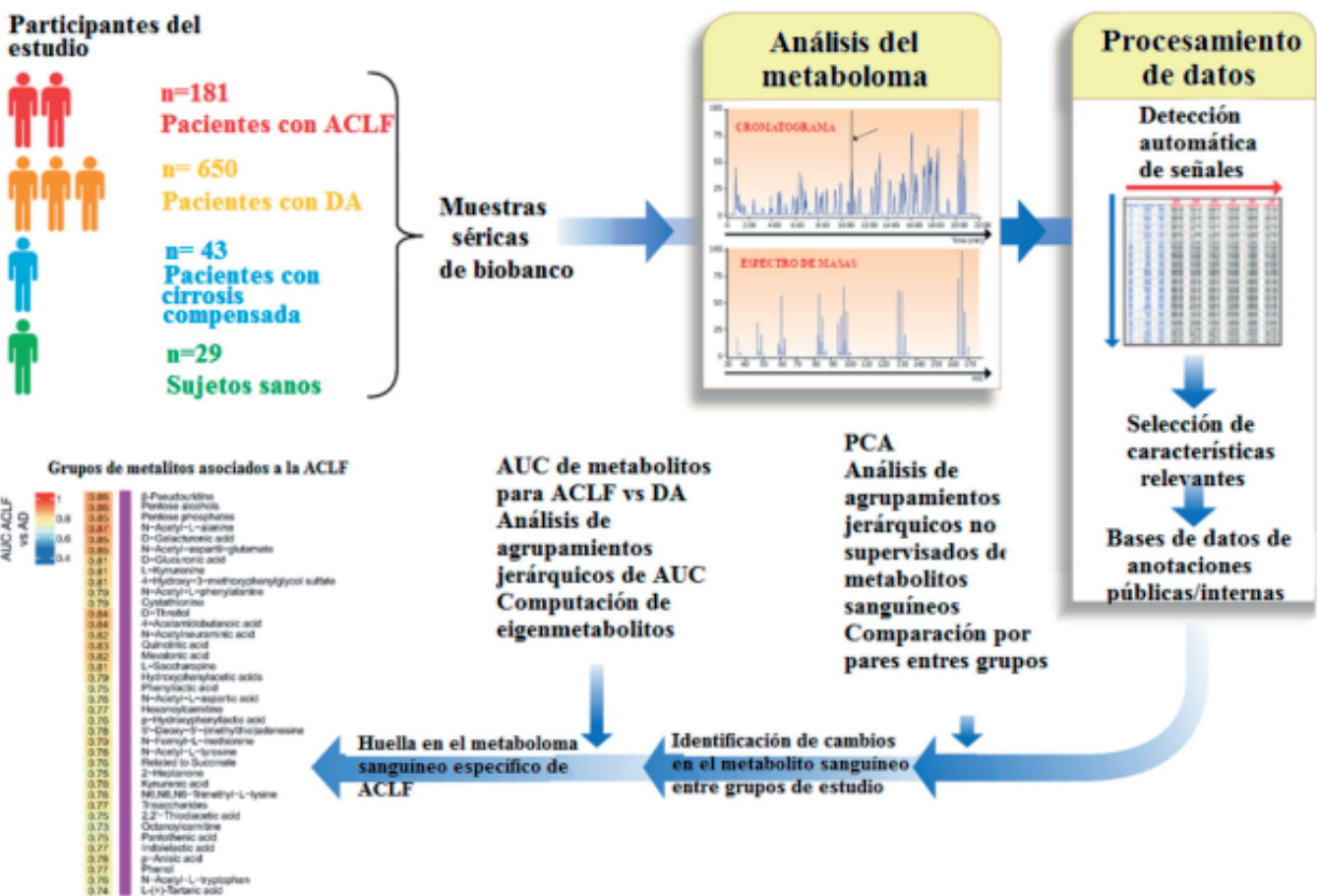


Figura 3. Estrategia empleado en el estudio metabolómico para analizar el metaboloma sanguíneo de pacientes con cirrosis descompensada aguda con y sin ACLF. Los datos de este estudio figuran en la referencia [49].

El patrón plasmático específico de la ACLF también incluye metabolitos, lo que indica que el aumento de la glucólisis por los leucocitos circulantes es otro signo característico de la ACLF (Figura 4) [49]. En los mamíferos en condiciones normales, las células obtienen casi toda la energía de la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), que combina el transporte de electrones con la respiración celular y la síntesis de ATP [63]. Sin embargo, en condiciones inflamatorias, los mitocondrios se vuelven disfuncionales y las células pasan de producir ATP mediante OXPHOS a realizar glucólisis aeróbica [63]. La glucólisis aeróbica (también conocida como efecto Warburg) finalmente produce lactato, generando dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa, siendo así menos eficiente que la OXPHOS, que genera unas 36 ATP por cada molécula de glucosa [63]. Un aspecto importante a tener en cuenta es que el lactato, como producto de desecho de la glucólisis, es secretado en grandes cantidades por las células inmunes innatas al ser activadas, y este metabolito actúa como respuesta negativa para limitar la inflamación reduciendo la producción de citocinas y la migración de monocitos y macrófagos [64]. Sin embargo, una clara desventaja de la glucólisis es que esta depende en gran medida de la glucosa como única fuente de energía, mientras que la OXPHOS mitocondrial tiene más flexibilidad metabólica, pudiendo emplear, por ejemplo, ácidos grasos y aminoácidos como fuentes de carbono [63]. Los pacientes con cirrosis AD también presentan mayores niveles plasmáticos de productos intermedios de la vía pentosa fosfato, que se bifurca a partir de la glucólisis en el primer paso del metabolismo de la glucosa, lo que indica que el metabolismo de la glucosa citosólica a través de rutas alternativas a la glucólisis también es común en estos pacientes [59]. En las primeras fases, aún se mantiene la homeostasis de la energía desviando la producción de energía de la OXPHOS a la glucólisis. Sin embargo, esta es una solución a corto plazo, dado que las células no son capaces de mantener una producción elevada de energía mediante la glucólisis en fases avanzadas de la enfermedad hepática crónica [65].

El patrón metabólico específico de la ACLF también contiene metabolitos que indican una beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos productores de ATP. A este respecto, la inflamación sistémica promueve importantes cambios en la función mitocondrial de los órganos periféricos que impiden una adecuada generación de energía mitocondrial. De hecho, la inflamación sistémica inhibe tanto la translocación de los ácidos grasos a las mitocondrias

como la beta-oxidación de los ácidos grasos, reduciendo la fosforilación oxidativa y la producción de ATP [63]. En esta línea, en nuestro estudio, los niveles séricos de hexanoilcarnitina y tetradecenoilcarnitina, que son acilcarnitinas de cadena larga y media y son marcadores conocidos de beta-oxidación mitocondrial incompleta de ácidos grasos, estaban significativamente elevados en los pacientes con ACLF (Figura 4) [49].

### Panorama genómico y transcriptómico de la ACLF

La intensidad de la inflamación sistémica y la respuesta del sistema inmune a PAMP y DAMP en pacientes con cirrosis AD que desarrollan ACLF podría verse influida por factores genéticos del anfitrión. Así, se ha demostrado que algunos polimorfismos de nucleótido único (SNP) modulan la liberación de moléculas inflamatorias por parte de las células inmunes innatas o la inducción de cambios en la expresión de TLR. Por ejemplo, nuestro laboratorio analizó un panel de SNP localizados en seis genes diferentes fuertemente asociados con el proceso inflamatorio en una población de 279 pacientes con cirrosis AD, de los cuales 178 presentaban ACLF. Concretamente, analizamos dos SNP del clúster de genes IL-1 (rs1143623 SNP en el promotor del gen que codifica IL-1 $\beta$ , la citocina proinflamatoria clave que provoca la “tormenta de citocinas” y rs4251961, un SNP en el promotor del gen IL-1ra, que inhibe la respuesta inflamatoria antagonizando la unión de IL-1 a su receptor); un SNP (rs1800871) en el gen que codifica la citocina anti-inflamatoria IL-10 y otro SNP (rs4969170) en el gen supresor de la señalización de la citocina (SOCS) 3; el SNP rs31315500 que codifica la proteína que contiene el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD2), un receptor que reconoce los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y se expresa principalmente en los leucocitos en sangre periférica; y finalmente, un SNP (rs1878022) en el gen receptor 1 de tipo quimiocina CMKLR1, que codifica un receptor acoplado a proteínas G que reconoce a RvE1, un pequeño mediador lipídico bioactivo con una potente actividad en la resolución de la inflamación (véase más arriba). Entre estos SNP, identificamos dos polimorfismos pertenecientes al clúster de genes IL-1 (IL-1 $\alpha$  and IL-1ra) El SNP IL-1 $\alpha$  mostró ser un factor protector frente a la ACLF (OR: 0,34, IC95% 1,22–5,57, p<0,05) mientras que el SNP IL-1ra mostró una asociación dicotómica dependiente del modelo de herencia (superdominante: OR: 0,58, IC95% 0,35–0,95, p<0,05); co-dominante: OR: 2,61, IC95% 1,22–5,57, p<0,05). Cabe mencionar que se observó una menor frecuencia

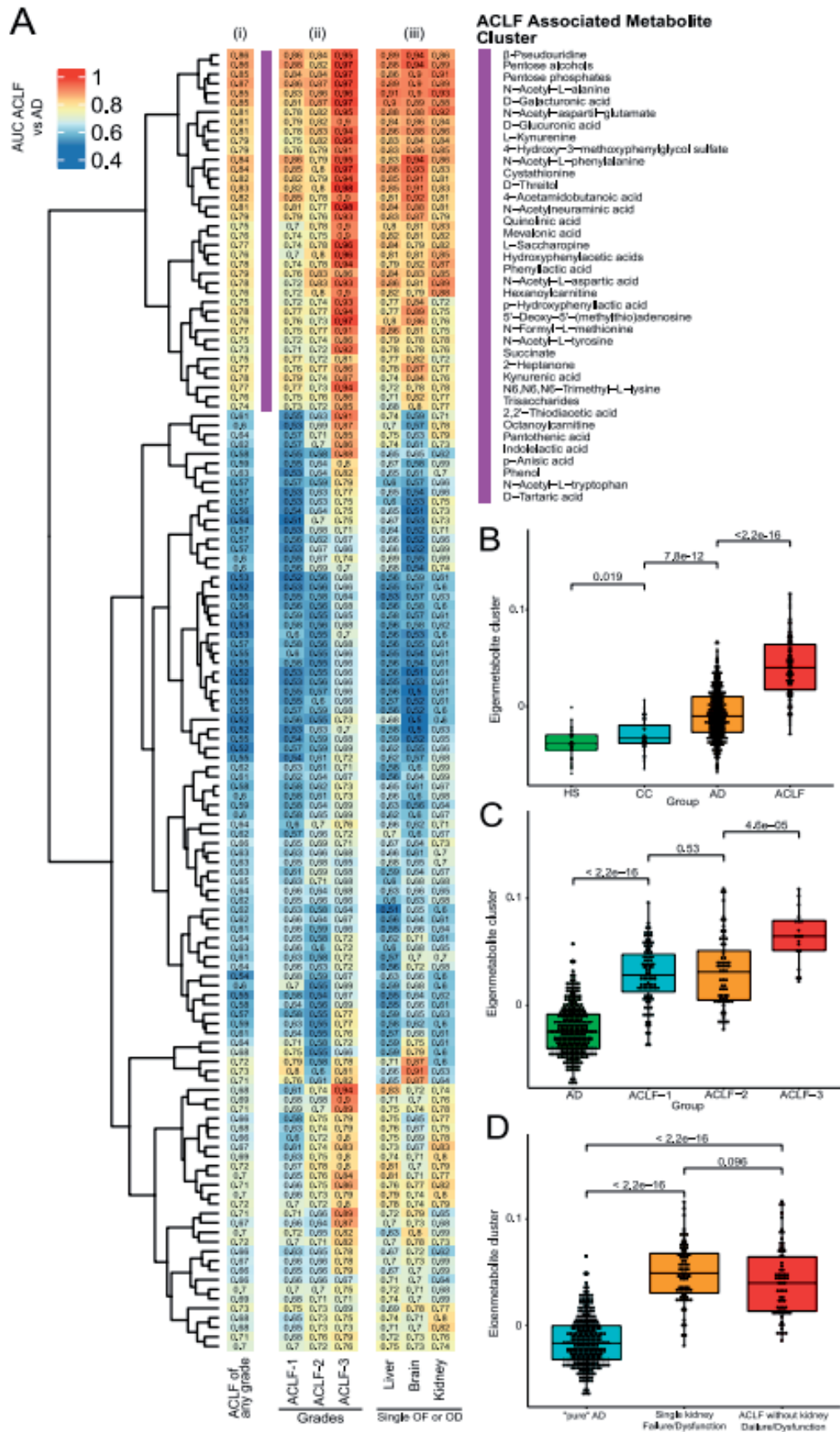


Figura 4. Huella metabólica específica de los pacientes con ACLF (A) y metabolito específico (eigenmetabolite) del grupo metabólico específico de la ACLF (B–D). Datos específicos de la referencia [49]



de ambas variantes en los pacientes con ACLF (20%) que en aquellos que no la padecían (80%). El papel funcional de la variante IL-1 $\beta$  quedó demostrado por una reducción en los niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  junto con la presencia de menores niveles circulantes de citocinas (p.ej. IL-1 $\alpha$ , IL-6, la colonia de granulocitos que estimula el factor G-CSF y la colonia de granulocitos/macrófagos que estimula el factor GM-CSF), los niveles de PCR y el recuento de hematíes. La variante IL-1ra también resultó ser funcional y se asoció a cambios en los niveles de IL-1ra y en los niveles circulantes de citocinas dependientes del genotipo [66]. En nuestro estudio identificamos dos polimorfismos funcionales comunes en el clúster de genes IL-1 con una fuerte asociación con el proceso inflamatorio relacionado con el desarrollo de ACLF. Más recientemente, se ha demostrado que las variantes genéticas en los genes que codifican los receptores del sistema inmunológico innato, como NOD2 o ligandos como la lectina de unión a manano (MBL) y las proteasas de serina asociadas a MBL (MAS) 2, están relacionadas con una mayor mortalidad a corto plazo en los pacientes con cirrosis AD y ACLF [67].

Aunque el análisis dirigido del genotipo ha sido instrumental a la hora de aportar la primera evidencia de la influencia del contexto genético en la evolución clínica de la enfermedad hepática avanzada, es esencial obtener una perspectiva más amplia de todo el genoma para lograr comprender de forma más completa la arquitectura genética de fenotipos complejos como el de la ACLF. De este modo, son necesarios más estudios de asociación de genoma completo para determinar el valor de las estrategias agnósticas en la identificación de variantes genéticas con implicaciones patofisiológicas. Tan y col. llevaron a cabo un estudio GWAS en 399 pacientes con ACLF relacionada con el virus de la hepatitis B (VHB) y 401 portadores asintomáticos del VHB sin tratamiento antiviral, e identificaron que el principal locus de susceptibilidad a ACLF relacionada con el virus de la hepatitis B es HLA-DR [68]. Actualmente se está llevando a cabo un proyecto de GWAS más ambicioso en más de 3000 pacientes con cirrosis AD y ACLF relacionada con el alcohol y/o con el virus de distintas zonas geográficas y diferente ascendencia. En este proyecto GWAS se está genotipando más de 75.000 SNP para obtener evidencia sólida sobre los determinantes genéticos en la patogénesis de la ACLF.

La transcriptómica ha evolucionado en la última década, habiéndose convertido en una herramienta esencial a la hora de investigar

cambios en las condiciones inmunológicas, principalmente mediante la identificación de módulos de transcritos con elevada coexpresión que identifiquen subconjuntos concretos de células inmunes [69]. Recientemente, Weiss y col realizaron un estudio transcriptómico de sangre pura en pacientes con ACLF caracterizada por una elevada leucocitosis, neutrofilia y linfopenia sanguínea. Estos autores observaron que tres módulos que contenían transcritos relacionados con los neutrófilos y los monocitos estaban aumentados, mientras que cinco módulos que contenían transcritos relacionados con la activación de las células dendríticas y los linfocitos, y con funciones efectoras y de memoria estaban deprimidos [70]. Estos hallazgos coinciden con la capacidad alterada de los pacientes con ACLF para desencadenar respuestas inmunes efectivas, por lo que se tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves y recurrentes. En los últimos tiempos, nuestro laboratorio ha aprovechado la transcriptómica para realizar un perfil de los efectos de la albúmina sérica humana sobre las células inmunes de pacientes con cirrosis AD y ACLF [71]. El hallazgo más relevante de este estudio es que la albúmina ejerce cambios importantes en el transcriptoma de las células inmunes, concretamente, en los genes relacionados con el compartimento endosómico implicado en la detección de ADN citosólico y en la respuesta del interferón tipo 1 [71]. También recientemente, Massey y col han realizado un análisis transcriptómico y metabolómico integrado, junto con una secuenciación de inmunoprecipitación acoplada a secuenciación de ADN, habiendo identificado al dominio hexoquinasa que contiene 1 como un nuevo biomarcador y diana terapéutica para pacientes con hepatitis y cirrosis alcohólica [72]. A través de la secuenciación de ARN, el mismo grupo también ha identificado que la expresión alterada del gen dependiente de HNF4a es un inductor de la insuficiencia hepática en pacientes con enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol [73]. Finalmente, la caracterización de miRNA en pacientes con cirrosis y ACLF han identificado un panel de 11 miRNA desregulados asociados a fallo orgánico, encefalopatía, infección bacteriana y un mal resultado clínico [74].

## CONCLUSIONES

El síndrome de ACLF representa un nuevo paradigma entre las enfermedades caracterizadas por la presencia de una respuesta inflamatoria excesiva asociada al fallo orgánico o multiorgánico. De este modo, el síndrome de ACLF es una patología idónea para



investigar los mecanismos subyacentes de la inflamación sistémica y el daño tisular, así como para identificar los factores desencadenantes de la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la disfunción de órganos terminales. El síndrome de ACLF también ofrece la oportunidad de identificar nuevos biomarcadores, proceso que se está viendo acelerado por los actuales estudios que se están llevando a cabo mediante el uso de tecnologías de vanguardia y estudios ómicos integrados. La identificación y validación clínica de estos nuevos biomarcadores resultan de vital importancia para el desarrollo de nuevas terapias e intervenciones destinadas a reducir la inflamación sin inducir la inmunosupresión en estos pacientes.

### Financiación de la investigación

Nuestro laboratorio es un Grupo de Investigación Consolidado reconocido por la Generalitat de Catalunya (2017SGR1449) y cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación español (PID2019-105240RB-I00), el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea (convenios de subvención N° 825694 y 847949) y por EF Clif, entidad privada sin ánimo de lucro que recibe donaciones sin restricciones de la Fundación Cellex y Grifols.

### Contribución de los autores

Todos los autores aceptan su responsabilidad en relación al contenido del manuscrito y aprueban su presentación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Consentimiento informado: No aplicable. Aprobación ética: No aplicable.

### REFERENCIAS

- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–37.
- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Gines P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2: 1–18.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382:2137–45.
- Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249–64.
- Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-quiles J, Schierwagen R, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol* 2019;10:476.
- Bernsmeier C, van der Merwe S, Perianin A. Innate immune cells in cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73:186–201.
- Van Der Poll T, Van De Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Immunol* 2017;17:407–20.
- Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018;67:1870–80.
- Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197–209.
- Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1–5.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805–20.
- De Meo AN, Andersen BR, English DK, Peterson J. Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. *N Engl J Med* 1972;286:735–40.
- Bernsmeier C, Triantafyllou E, Brenig R, Lebosse FJ, Singanayagam A, Patel VC, et al. CD14+ CD15– HLA-DR– myeloid-derived suppressor cells impair antimicrobial responses in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gut* 2018;67: 1155–67.
- Li Q, Lu Q, Zhu M, Huang C, Yu K, Huang Y, et al. Lower level of complement component C3 and C3a in the plasma means poor outcome in the patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol* 2020;20: 1–9.
- Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 2013;14:996–1006.
- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008;8:776–87.
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity* 2019;50:778–95.
- Clària J, Arroyo V, Moreau R. The acute-on-chronic liver failure syndrome, or when the innate immune system goes astray. *J Immunol* 2016;197:3755–61.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.

20. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;2:460–75.
21. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Deviere J. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104:1492–7.
22. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya J-L, Calleja J-L, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208–17.
23. Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in Cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–32.
24. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015;15:13–6.
25. Buczynski MW, Dumlao DS, Dennis EA. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res* 2009;50:1015–38.
26. Clària J, Romano M. Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharmaceut Des* 2005;11:3431–47.
27. Stables MJ, Gilroy DW. Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Prog Lipid Res* 2011;50:35–51.
28. Rius B, Clària J. Principles, mechanisms of action and future prospects of anti-inflammatory drugs. In: Lanás A, editor. NSAIDs and aspirin: recent advances and implications for clinical management. Heidelberg, Germany: Springer; 2016.
29. Dudzinski DM, Serhan CN. In: Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Galanter JM, Armstrong AW, Arnaout RA, Rose HS, editors. Es un capítulo de libro titulado: Principles of pharmacology. Principles of pharmacology. The pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:627–46 pp.
30. Ushikubi F, Segi E, Sugimoto Y, Murata T, Matsuoka T, Kobayashi T, et al. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature* 1998;395:281.
31. Serezani CH, Chung J, Ballinger MN, Moore BB, Aronoff DM, Peters-Golden M. Prostaglandin E2 suppresses bacterial killing in alveolar macrophages by inhibiting NADPH oxidase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:562–70.
32. Aronoff DM, Canetti C, Peters-Golden M. Prostaglandin E2 inhibits alveolar macrophage phagocytosis through an E-prostanoid 2 receptor-mediated increase in intracellular cyclic AMP. *J Immunol* 2004;173:559–65.
33. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987;237:1171–6.42.
34. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871–5.
35. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014;510:92–101.
36. Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metabol* 2014;19:21–36.
37. Clària J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 1995;92:9475–9.
38. López-Vicario C, Rius B, Alcaraz-quiles J, García-alonso V, Lopategi A, Titos E, et al. Pro-resolving mediators produced from EPA and DHA : overview of the pathways involved and their mechanisms in metabolic syndrome and related liver diseases. *Eur J Pharmacol* 2016;785:133–43.
39. Dalli J, Chiang N, Serhan CN. Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. *Nat Med* 2015;21:1071–5.
40. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007;447:869–74.
41. Sun YP, Oh SF, Uddin J, Yang R, Gotlinger K, Campbell E, et al. Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *J Biol Chem* 2007;282:9323–34.
42. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003;278:14677–87.
43. Spite M, Norling LV, Summers L, Yang R, Cooper D, Petasis NA, et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* 2009;461:1287–91.
44. Lopategi A, Flores-Costa R, Rius B, López-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, Titos E, et al. Frontline science: specialized proresolving lipid mediators inhibit the priming

- and activation of the macrophage NLRP3 inflammasome. *J Leukoc Biol* 2019;105:25–36.
45. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park C, Xu Z, et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *Faseb J* 2012;26:1755–65.
  46. Chiang N, Fredman G, Bäckhed F, Oh SF, Vickery T, Schmidt BA, et al. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature* 2012;484:524–8.
  47. Dona M, Fredman G, Schwab JM, Chiang N, Arita M, Goodarzi A, et al. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood* 2008;112:848–55.
  48. Dalli J, Serhan CN. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood* 2012;120:60–72.
  49. Moreau R, Clària J, Aguilar F, Fenaille F, Lozano JJ, Junot C, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol* 2020;72:688–701.
  50. López-Vicario C, Checa A, Urdangarin A, Aguilar F, Alcaraz-Quiles J, Caraceni P, et al. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73:817–28.
  51. Schwarzkopf KM, Queck A, Thomas D, Angioni C, Cai C, Freygang Y, et al. Omega-3 and -6 fatty acid plasma levels are not associated with liver cirrhosis-associated systemic inflammation. *PloS One* 2019;14:1–10.
  52. Clària ET, Jimenez W, Ros J, Gines P, Arroyo V, Rivera F, et al. Altered biosynthesis of leukotrienes and lipoxins and host defense disorders in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1998;115:147–56.
  53. O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014;20:518–23.
  54. China L, Maini A, Skene SS, Shabir Z, Sylvestre Y, Colas RA, et al. Albumin counteracts immune-suppressive effects of lipid mediators in patients with advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:738–47.
  55. Becares N, Härmälä S, Colas RA, Maini AA, Bennet K, Skene SS, et al. Immune regulatory mediators in plasma from patients with acute decompensation are associated with 3-month mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1207–15.
  56. Okuno T, Iizuka Y, Okazaki H, Yokomizo T, Taguchi R, Shimizu T. 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2. *J Exp Med* 2008;205:759–66.
  57. Watanabe K. Prostaglandin F synthase. *Prostag Other Lipid Mediat* 2002;68–69:401–7.
  58. Ganeshan K, Nikkanen J, Man K, Leong YA, Sogawa Y, Maschek JA, et al. Energetic trade-offs and hypometabolic states promote disease tolerance. *Cell* 2019;177:399–413.
  59. Van Wyngene L, Vandewalle J, Libert C. Reprogramming of basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? *EMBO Mol Med* 2018;10:1–18.
  60. Guijas C, Montenegro-Burke JR, Warth B, Spilker ME, Siuzdak G. Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype. *Nat Biotechnol* 2018;36:316–20.
  61. Bajaj JS, Reddy KR, Leary JGO, Vargas HE, Lai JC, Kamath PS, et al. Serum levels of metabolites produced by intestinal microbes and lipid moieties independently associated with acute-on-chronic liver failure and death in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2020;159:1715–30.
  62. Zaccherini G, Aguilar F, Caraceni P, Clària J, Lozano J, Fenaille F. Addressing the role of amino acids in systemic inflammatory responses and organ failures in patients with ACLF. *J Hepatol* 2020;74:1117–31.
  63. Wang A, Luan H, Medzhitov R. An evolutionary perspective on immunometabolism. *Science* 2019;363:eaar3932.
  64. Ratter JM, Rooijackers HMM, Hooiveld GJ, Hijmans AGM, de Galan BE, et al. In vitro and in vivo effects of lactate on metabolism and cytokine production of human primary PBMCs and monocytes. *Front Immunol* 2018;9:2564.
  65. Nishikawa T, Bellance N, Damm A, Bing H, Zhu Z, Yovchev MI, et al. A switch in the source of ATP production and a loss in capacity to perform glycolysis are hallmarks of hepatocyte failure in advanced liver disease. *J Hepatol* 2014;60:1203–11.
  66. Alcaraz-Quiles J, Titos E, Casulleras M, Pavesi M, López-Vicario C, Rius B, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2017;65.

- <https://doi.org/10.1002/hep.28896>.
67. Schaapman JJ, Amorós À, Van Der Reijden JJ, Laleman W, Zeuzem S, Bañares R, et al. Genetic variants of innate immunity receptors are associated with mortality in cirrhotic patients with bacterial infection. *Liver Int* 2020;40:646–53.
  68. Tan W, Xia J, Dan Y, Li M, Lin S, Pan X, et al. Genome-wide association study identifies HLA-DR variants conferring risk of HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Gut* 2018;67:757–66.
  69. Li S, Roupheal N, Duraisingham S, Romero-Steiner S, Presnell S, Davis C, et al. Molecular signatures of antibody responses derived from a systems biology study of five human vaccines. *Nat Immunol* 2014;15:195–204.
  70. Weiss E, de la Grange P, Defaye M, Lozano JJ, Aguilar F, Hedge P, et al. RNA identification of dysregulated blood immune cells playing a pathophysiological role in critically ill patients with ACLF. *Front Immunol* 2020;11:619039.
  71. Casulleras M, Flores-Costa R, Duran-Güell M, Alcaraz-Quiles J, Sanz S, Titos E, et al. Albumin internalizes and inhibits endosomal TLR signaling in leukocytes from patients with decompensated cirrhosis. *Sci Transl Med* 2020;12:eaax5135.
  72. Massey V, Parrish A, Argemi J, Moreno M, Mello A, García-Rocha M, et al. Integrated multiomics reveals glucose use reprogramming and identifies a novel hexokinase in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2021;160:1725–40.
  73. Argemi J, Latasa MU, Atkinson SR, Blokhin IO, Massey V, Gue JP, et al. Defective HNF4 $\alpha$ -dependent gene expression as a driver of hepatocellular failure in alcoholic hepatitis. *Nat Commun* 2019;10:3126.
  74. Blaya D, Pose E, Coll M, Lozano JJ, Graupera I, Schierwagen R, et al. Profiling circulating microRNAs in patients with cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *JHEP Rep* 2021;3:100233.



# Reportaje al Dr. Guillermo Docena



**Dr. Guillermo Docena**

Investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Egresado de la carrera de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Profesor Titular de la Cátedra de Inmunología en la UNLP. Vicedirector del Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP) dirige el grupo de investigación en Inflamación Intestinal I4 IIFP.

Por:

**Dr. Raúl Girardi**

Chair  
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC



## 1. DIV: ¿Cuál es el estado de la pandemia al momento?

GD: Un conjunto de síntomas asociados a una neumonía grave severa aguda de etiología desconocida fue reportado a finales de 2019 en China. Rápidamente, por secuenciación genómica de muestras de lavado bronquioalveolar se dilucidó que se trataba de un coronavirus humano. A partir del conocimiento de la secuencia de su ARN se inició en enero de 2020 el desarrollo de 3 vacunas (CanSino, Pfizer y Moderna).

Inmediatamente se definió una enfermedad infecciosa emergente como COVID-19, causada por el virus emergente SARS-CoV-2. En pocos meses el coronavirus se dispersó por todo el planeta y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en marzo de 2020 el estado de pandemia. A partir de entonces mucho se ha estudiado y conocido sobre el SARS-CoV-2 y la

COVID-19, y el 2020 fue un año clave para el conocimiento de la enfermedad, desarrollo de tratamientos farmacológicos y de vacunas. En agosto de 2020 se autorizó la primera vacuna para COVID-19, la Sputnik V, y en noviembre se conocieron los primeros datos de eficacia para evitar la enfermedad sintomática (Pfizer); luego, en diciembre, se autorizaron para uso de emergencia las vacunas de Pfizer, Moderna y AstraZeneca. A partir de entonces se comenzó con la vacunación mundial y al momento se han administrado más de 10 mil millones de dosis en algo más de un año. La primera conclusión luego de haber inmunizado a más del 60 % de la población mundial es que las vacunas son seguras y eficientes para el control de la enfermedad. Hasta la aparición de variantes virales, las vacunas mostraron eficiencia en la reducción de los contagios y en evitar la enfermedad grave, hospitalizaciones y fallecimientos. Con la aparición de las variantes virales, estas lograron evadir al sistema inmune

y transmitirse con mayor velocidad, de manera que las vacunas han mostrado una menor eficacia en el control de la infección y replicación viral, aunque han mostrado una elevada eficacia en el control de la severidad de la enfermedad. Esto es justamente lo que está reflejando Ómicron. Se trata de la última variante viral que se ha detectado en Sudáfrica y mostró una elevadísima capacidad de contagio, alta replicación en la mucosa nasal y en la orofaríngea, pero con un reducido poder para generar una enfermedad grave severa, principalmente en vacunados.

Por lo tanto, en esta etapa de la pandemia, con más de 400 millones de contagiados diagnosticados por laboratorio, más de 5 millones de fallecidos, y superadas los 10 billones de dosis de vacunas administradas a 4,6 billones de habitantes en una campaña de vacunación mundial sin precedentes, cabe resaltar la seguridad y eficacia de las vacunas para controlar la enfermedad y evitar muertes. Sin embargo, y como consecuencia de la aparición de las últimas variantes virales, una deficiencia importante de las vacunas es su capacidad reducida para limitar la transmisión viral, contagios y circulación viral. Sin embargo, en aquellas poblaciones con porcentajes más elevados de vacunación, la enfermedad ha sido mejor controlada. El mayor porcentaje de hospitalizaciones se observa en nuestro país, y en muchos otros, entre los no vacunados, lo que revela la importancia de la vacunación y la necesidad de incrementar la vacunación en determinados países y continentes, como en África.

Actualmente, los temas críticos con respecto a la vacunación son los siguientes: dosis de refuerzo (tercera y cuarta), vacunación de menores, desarrollo de nuevas vacunas que generen inmunidad esterilizante, y desarrollo, producción y distribución de nuevas vacunas en base a inmunógenos provenientes de las nuevas variantes virales. Con respecto al último punto, es importante resaltar que existen países que tienen un porcentaje muy bajo de la población vacunada (menor al 1%) y que por ejemplo en África sólo el 16% de la población fue vacunada. Esto constituye un desbalance importante en el planeta que puede tener un fuerte impacto en la continuidad de la pandemia.

## 2- DIV: ¿Cuál es la importancia y efectividad de la vacunación?

GD: Como he mencionado anteriormente, las vacunas han mostrado tener una elevada eficiencia en evitar la enfermedad grave severa, aún en presencia de casi 10 variantes virales de

riesgo que han mostrado una elevada transmisibilidad y parcial poder de evasión de la respuesta inmune. Con Delta y Ómicron se ha puesto en evidencia la importancia de la vacunación para reducir la circulación viral (principalmente con Delta), y la necesidad de contar con un esquema de vacunación completo de vacunación (Delta) y de dosis de refuerzo (Ómicron). Si bien las vacunas no bloquean la transmisión viral, sí reducen y controlan la replicación viral y por lo tanto, la circulación viral en una población.

## 3- DIV: ¿Qué es ARGENVAC?

GD: ARGENVAC es una vacuna a subunidades para COVID-19 con origen en la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Se trata de una vacuna que emplea RBD o dominio de reconocimiento de unión, presente en la proteína S o Spike o espícula, que se obtiene en forma recombinante en levaduras *Pichia pastoris* junto a nanopartículas que actúan como vehículo y adyuvante.

Se ha conformado un consorcio público-privado en el que intervienen dos universidades nacionales: UNLP y la Universidad de Buenos Aires (UBA). En la UNLP se sintetizan las nanopartículas (Dr. Omar Azzaroni, del Instituto Nacional de Investigaciones Físicas Teóricas y Aplicadas, INIFTA) y se realizan los ensayos preclínicos en ratones (Dr. Guillermo Docena, del Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos, IIFP), mientras que en la UBA se produce RBD (Dr. Javier Santos y Dra. Cecilia D'Alessio, de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales). El Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) (Dr. Fabián Nigro) posee una planta piloto donde se produce la RBD recombinante en calidad Good Laboratory Practice (GLP), mientras que la empresa GIHON (Dr. Alberto Chevalier) es la empresa biotecnológica donde se producirá RBD y las nanopartículas con calidad Good Manufacturing Practice (GMP).

Actualmente ARGENVAC se encuentra en la etapa preclínica en la cual se está evaluando la inducción de diferentes mecanismos inmunes y se está optimizando el plan de administración. Se trata básicamente de una vacuna sistémica que se administra en dos dosis. Además, estamos produciendo ambos componentes en condiciones GLP y GMP. Finalmente, se evaluará la seguridad y eficacia de la vacuna GMP en ensayos de desafío con virus nativo (Dra. Elsa Baumeister, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Malbrán, ANLIS-Malbrán) y de tener buenos resultados se realizará el registro en la Administración Nacional

de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), para luego iniciar los ensayos clínicos.

#### **4-DIV: ¿Es el único proyecto en Iberoamérica de este tipo?**

GD: Los países latinoamericanos que están desarrollando vacunas son México, Cuba, Brasil y Argentina. En nuestro país hay 4 desarrollos vacunales, con distintas características en cuanto al candidato vacunal.

#### **5-. DIV: ¿Qué tipo de vacuna y qué diferencias y semejanzas tiene con las que ya se están aplicando en el mundo?**

GD: Esta vacuna es segura en el sentido que no emplea virus completo y está dirigida principalmente a inducir inmunidad contra la porción que el virus emplea para unirse a su receptor específico (ACE 2) y así mediar su ingreso en a las células blanco para replicarse.

Hemos comprobado que la vacuna y el plan de vacunación optimizado generan una inmunidad humoral con la generación de anticuerpos neutralizantes, y una inmunidad celular con la producción de linfocitos T productores de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Ambos mecanismos son esenciales como mecanismos inmunes efectores protectores en una infección viral. En este caso en particular, todas las vacunas COVID-19 (más de 100 entre autorizadas, aprobadas y en estudio) muestran capacidad para generar estos mecanismos efectores y son las responsables del control de la infección y de la enfermedad. Existen otras vacunas similares como la NOVA-VAX o la Abdala.

Ventajas adicionales de estas vacunas son su temperatura de almacenamiento (4-8°C) y el costo de producción; tanto RBD como las nanopartículas tienen un costo muy reducido de elaboración.

#### **6-DIV: ¿Para cuándo estaría en circulación y que expectativas se tienen?**

GD: Las proyecciones de ARGENVAC indican que podríamos tener la vacuna para el registro en ANMAT durante el segundo semestre de 2022 y luego iniciar los ensayos clínicos en humanos. Pero además de una vacuna sistémica estamos estudiando vacunas mucosales sobre la base de RBD/nanopartículas para su empleo en una vacuna intranasal y otra oral. La gran ventaja de estos candidatos vacunales es la posibilidad de inducir los mecanismos inmunes sistémicos y locales que generen una inmunidad protectora en la mucosa donde ingresa el virus. De esta

manera nuestra apuesta es llegar a una vacuna que genere inmunidad esterilizante que bloquee la transmisión y replicación viral en el tejido de ingreso al organismo.

#### **7-. DIV: ¿Cuál es la importancia de desarrollar una vacuna nacional habiendo otras vacunas ya autorizadas?**

GD: La producción nacional de vacunas es un tema central en Salud Pública, no sólo en COVID-19 sino también en otras enfermedades infecciosas. Nuestro país cuenta con un calendario nacional de vacunación que es uno de los más completos y complejos del mundo, con 21 vacunas obligatorias. La mayor parte de las vacunas se importan y muy pocas son parcialmente producidas aquí. Estos proyectos de vacunas COVID en desarrollo tienen la importancia de que no solo producirán la vacuna en laboratorios y plantas nacionales, sino que dejarán una capacidad de producción de vacunas que no teníamos previamente. Además, luego de haber visto y vivido las vicisitudes que significan depender de decisiones de otros países en cuanto a la producción y distribución de vacunas, esta capacidad nos permitirá tener independencia en decisiones sanitarias y de estrategia de vacunación, además de reducir el precio de las mismas y mantener una producción sostenida en el tiempo.



**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 Laboratorio Clínico  
presidencia@aeffa.es; aeffa@aeffa.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  
zoriga27@hotmail.com  
República Dominicana



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



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



**Lic. Álvaro Justiniano Cortez**  
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 Laboratorio  
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  
mariapasquelc@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



**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 2022  
Junio 2022  
Octubre 2022

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

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

 [rincon iberoamericano ifcc](#)

 [@RIA\\_IFCC](#)

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