



DIAGNÓSTICO IN VITRO

No. 21 - junio 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**

03

EDITORIAL

DECLARA EL PASADO, DIAGNOSTICA EL PRESENTE, PRONOSTICA EL FUTURO. PRACTICA ESTOS ACTOS.

NOVEDADES Y NOTICIAS

05

GLOBAL MEDLAB WEEK SEMANA MUNDIAL DEL PROFESIONAL DEL LABORATORIO.

07

MICETISMOS: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO .

10

PRESENTACIÓN DE LA IFCC A TRAVÉS DEL RINCÓN IBEROAMERICANO (RIA), WG-IANT DE IFCC EN EL XXVIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ANÁLISIS CLÍNICOS (SANAC).

13

XIX JORNADAS DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE LABORATORIO (SEQC^{ML}) .

18

XXVIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ANÁLISIS CLÍNICOS (SANAC). "LABORATORIO CLÍNICO Y POINT OF CARE TESTING (POCT)" .

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

21

ANÁLISIS DE SOLICITUDES DE HORMONAS TIROIDEAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA. PROPUESTA DE SEGUIMIENTO ANALÍTICO.

31

AVANCES EN CITOMETRÍA DE MASAS Y APLICABILIDAD EN PATOLOGÍA DIGITAL PARA ESTUDIOS CLÍNICO-TRASLACIONALES EN ONCOLOGÍA .

REPORTAJE

44

ENTREVISTA DR. KHOSROW ADELI. PRESIDENTE DE IFCC.

47

ENTREVISTA DR. RAÚL GIRARDI. CHAIR DEL WG-IANT.



Director
Dr. Raúl Girardi
Argentina



Dra. María del
Carmen Pasquel
Carrera
Ecuador



Dra. Patrocinio
Chueca
España



Dra. Alba
Cecilia Garzón
Colombia



Dra. Beatriz
Mina Guerrero
Bolivia

Editorial

Por:

Dr. Raúl Girardi

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



*Declara el pasado, diagnostica el presente,
pronostica el futuro. Practica estos actos.*
(Hipócrates. Cos, c. 460 a. C.-Tesalia c. 370 a. C.)

En mi editorial de esta revista de febrero de 2021, decía que las enfermedades son parte de la historia de la humanidad desde que el ser humano empezó a organizarse en sociedad y a crear núcleos de personas que convivían juntas en un mismo espacio territorial. La historia de la humanidad siempre ha sido impactada por diferentes tipos de emergencias sanitarias. Los llamados virus emergentes han provocado, provocan y provocarán diferentes brotes con devastadoras consecuencias, tanto en la salud del hombre como en su desarrollo y la vida social y económica.

Si consideramos el último siglo, en el año 1918, la epidemia causada por el virus de influenza tipo A(H1N1), arrojó un número de fallecimientos de casi 50 millones de personas en todo el mundo, con hospitales saturados y morgues desbordadas. La situación no se limitó al año 1918, ya que en el año 2009 vemos el resurgimiento de influenza A(H1N1) nuevamente como pandemia.

En 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró emergencia por los casos activos de infección por el virus de la poliomielitis, más allá de la intensa campaña mundial de vacunación, con el objetivo de erradicar la enfermedad al igual que lo que se lograra con la varicela, aún hoy en el año 2022 se reportaron casos: uno en Mozambique, dos en Pakistán y uno en Afganistán.

Con origen en el año 2013 en Guinea y habiéndose extendido a países como Liberia, Sierra Leona, Nigeria, Senegal, Estados Unidos,

España, Malí y Reino Unido se presentó la epidemia del Ébola, si bien se pudo controlar tomando las medidas adecuadas en 2022 se reportaron brotes del virus y en este momento hay un brote activo en Congo, con cinco casos, en los cuales todos los pacientes fallecieron.

La progresión de la epidemia de Ébola casi se solapa con la de Zika en América declarada en el año 2016 cuando su origen fuera en Uganda casi 30 años antes. El virus de Zika forma parte de una familia de flavivirus transmitidos por el mosquito *Aedes aegypti*, que junto con el virus de dengue, chikungunya y virus del Nilo, todos los años causa importante morbimortalidad en el continente americano.

La Dra. Armelle Pérez-Cortés Villalobos de Medscape, dice:

“Finalmente, estos últimos dos años hemos vivido la pandemia causada por un virus emergente, SARS-CoV-2, que ha sido un recordatorio de la devastación que una pandemia puede originar incluso en tiempos modernos. La pandemia de COVID-19 en muchos sentidos ha representado un avance importante científico y en el conocimiento mundial de manejo de brotes epidemiológicos, pero al mismo tiempo ha vuelto a los sistemas de salud más vulnerables y con importante retraso en la atención de otras enfermedades. En las noticias, conforme desaparece la información acerca de la COVID-19 reaparecen nuevas entidades infecciosas, como la viruela símica y los casos de hepatitis aguda pediátrica, de probable origen infeccioso”.

La Dra. Armelle Pérez-Cortés Villalobos concluye:

“El surgimiento y reaparición de virus continuará en nuestro futuro, ya que vivimos en un mundo viral en el que debemos invertir en investigación, en sistemas de vigilancia epidemiológica, en educación de la población general y en la formación de la nueva generación de virólogos que nos harán transitar con mayor fortaleza las epidemias y pandemias futuras”.

La comunidad médica ha aprendido de las pandemias y la demostración es evidente a partir de la del SARS-CoV-2 con algunas medidas simples, pero de demostrada eficiencia como el uso de mascarillas dentro de los hospitales, una práctica que probablemente quede por muchos años más, el lavado de manos, la necesidad de mejorar la ventilación dentro de los hospitales, invertir e implementar sistemas de ventilación y purificación del aire para evitar brotes hospitalarios. Las vacunas contra la COVID-19 han sido la mayor contribución científica en estos dos años, en las que se utilizó clínicamente la tecnología de vacunas con ARN mensajero, los cuales han sido seguras y altamente efectivas, y la evidencia científica es contundente al mostrar que las vacunas disminuyen la hospitalización y la mortalidad por COVID-19, más allá de la controversia en las personas que se niegan a ser vacunadas.

¿Qué aprendimos en los laboratorios? La pandemia de COVID-19 reveló como nunca la importancia del laboratorio. Los resultados rápidos y precisos de las pruebas se convirtieron de repente en algo esencial para la toma de decisiones médicas o para que la gente pudiera continuar con sus actividades cotidianas. Quedó demostrado el altísimo profesionalismo a la hora del asesoramiento y la capacitación al personal médico sobre las variaciones preanalíticas, la calidad de las medidas, o la interpretación de los resultados. Pero también vivimos y gestionamos el aumento drástico de la carga de trabajo, la escasez de personal y materiales y el stress de sobrellevar una tarea vital a costa de arriesgar nuestras propias vidas y las de nuestros allegados.

Queda por delante acumular y analizar la información sobre estos fenómenos epidemiológicos, ver sus causas, evaluar sus probabilidades y prevenir sus consecuencias, pero eso es algo que escapa a mí buen saber y entender.

Saludos cordiales.

Dr. Raúl Girardi

Global Medlab Week Semana Mundial del Profesional del Laboratorio

Por:

Licda. Zoila Rita García

Miembro
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC
CODOBIO - República
Dominicana.



Desde el 18 al 24 de abril de este año 2022, se celebró la “Semana Mundial del Profesional del Laboratorio” (Global Medlab Week). Esta iniciativa la realizó la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), a través de su presidente, Prof. Khosrow Adeli en el council del EuroMedLab, realizado el 10 de abril del 2022 en el Centro de Convenciones y Congresos de Munich. El objetivo principal en esta semana fue el destacar la importancia de los profesionales en el laboratorio y resaltar la labor que realizan en el día a día como parte integral del equipo de salud.

La IFCC, es una ONG sin fines de lucro, líder en el mundo en su campo y reúne a profesionales de la Medicina de Laboratorio de 96 países que pertenecen a las 6 federaciones más grandes: Federación Europea, Federación Asia-Pacífico, Federación Árabe, Federación Africana, Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica COLABIOCLI, y la Federación de Norteamérica, también la conforman 52 miembros corporativos.

Con este motivo desde IFCC se generaron *banners*, un corazón azul globalizado como símbolo de esta semana especial. En el sitio web. www.globalmedlabweek.org se colocaron videos alusivos a esta semana provenientes de diferentes países con noticias. También se generaron las siguientes redes sociales, como medio de comunicación: [twitter@gmedlabweek](https://twitter.com/gmedlabweek), [Facebook@globalmedlabweek](https://facebook.com/globalmedlabweek) e [Instagram @globalmedlabweek](https://instagram.com/globalmedlabweek), que tuvieron decenas de

miles de visitas resultando en una exitosa semana de reconocimiento al profesional del laboratorio.

El rol vital de estos profesionales que realizan en el interior de los laboratorios de diagnóstico, ha sido muy considerado últimamente y es causa también de debates, referente a si son o no son reconocidos en su aporte al equipo de salud por la ciudadanía en general, porque la mayor parte del tiempo trabajan en el anonimato, no así los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud que están en comunicación directa con los pacientes.

Es por esto que durante la pandemia de la COVID-19 el profesional del laboratorio y los resultados que desde allí se realizaron fueron una gran oportunidad para reconocer su desempeño, ver su intensa actividad y la importancia de su trabajo en el cuidado de la salud de la población mundial.

Los profesionales del laboratorio dieron todo, a pesar de que estaban expuestos ellos y por ende sus familias a contagiarse con el SARS-CoV-2, por lo que lamentablemente hubo pérdidas humanas.

Muchos de los profesionales de los laboratorios, lograron adaptarse de forma rápida a la intensa carga de trabajo en el cual se debía dar una respuesta oportuna y eficaz a las pruebas solicitadas de emergencia, para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento de esta nueva enfermedad.

En muchos casos la escasez en la provisión de materiales, reactivos, insumos, equipos de protección personal (EPP), cambio en los proveedores e incluso falta del recurso humano que se produjo por diversas razones, ocasionó una mayor carga de trabajo y tensión para el personal que continuaba trabajando en los laboratorios sin interrupción.

También hubo que adaptarse y generar nuevos protocolos de bioseguridad, un incremento potencial en la carga de trabajo y una fuerte tensión emocional al que no escaparon como individuos, ya que al igual que todos debían retornar a sus hogares sanos para proteger a

sus familias, aunque lamentablemente en algunos casos esto no fue posible.

Por todo lo anteriormente indicado se generaron fortalezas en su actividad profesional, las mismas que se deben seguir manteniendo y dando a conocer aún más al público en general.

En consecuencia, se debe continuar con la participación activa de estos profesionales, su reconocimiento y felicitación como parte esencial del Equipo de Salud por su gran aporte durante la pandemia de la COVID-19.



Celebremos a los Profesionales del Laboratorio Clínico alrededor del mundo

Los **Profesionales del Laboratorio** en el **Corazón** del **Cuidado de la Salud**



#globalmedlabweek
Join us! Share your heart
www.globalmedlabweek.org



Micetismos: diagnóstico clínico y de laboratorio



Por:

Dr. Salvador
Ventura Pedret

Miembro de la Comisión de
Monitorización
de Fármacos y Toxicología
Clínica de la SEQC^{ML}



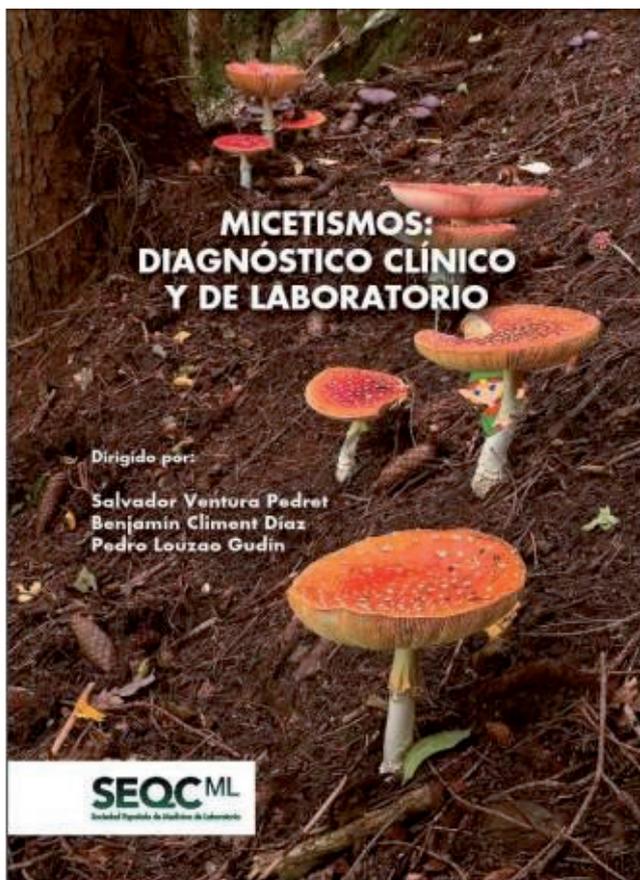
En España se estima que se producen cada año unos 200 ó 400 nuevos casos de “micetismos” o intoxicaciones por setas. Las intoxicaciones producidas por las setas son un capítulo pendiente en todos los servicios de urgencias sanitarios, porque el hecho de que sea de carácter estacional implica que, en muchos casos, no se tenga presente. Esto se traduce en fallecimientos que podrían ser evitables con un diagnóstico precoz. Los micetismos se han agravado por diversos factores, como la globalización, que condiciona la aparición de especies invasoras en entornos no habituales, así como por el cambio climático, que hace que los hábitats de las zonas geográficas varíen. A su vez, también se debe a la popularización de la recolecta campestre como actividad lúdica.

Ante esta realidad, la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) ha publicado la monografía titulada, “Micetismos: diagnóstico clínico y de laboratorio”, con el objetivo de aportar al personal facultativo, tanto clínico como de laboratorio, un manual para el mejor manejo de las intoxicaciones por setas.

La obra nos recuerda que las setas son mucho más antiguas que nosotros: habitan la Tierra desde hace más de 600 millones de

años. “Desde el principio, el hombre ha usado los hongos con diversas finalidades, ya sea como una forma de alimento o de medicina.

Los hongos enteógenos han influido en las culturas desde la noche oscura de los tiempos, como las historias de chamanes, los misterios de Eleusis en la Grecia antigua, los rituales aztecas descritos por fray Bernardino de Sahagún, o más aun, episodios milagrosos como la curación del mal de San Antonio mediante la peregrinación a Santiago de Compostela, o historias más oscuras como el episodio de las brujas de Salem, hasta llegar a la actualidad en que los hongos psilocibios marcaron la cultura hippie en la década de los sesenta del pasado siglo. Las setas han estado presentes en la historia de la humanidad de manera larvada y determinante, según el Dr. Salvador Ventura Pedret, miembro de la Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica de la SEQC^{ML} uno de los directores de la monografía, quien remarca que los episodios de intoxicación por setas, tanto individuales como colectivos, se han repetido desde los tiempos más remotos hasta la actualidad; por razones gastronómicas y lúdicas hay un creciente interés en la recolección de setas que favorece la aparición de casos de intoxicaciones por su consumo.



Los micetismos, una intoxicación colectiva

La monografía detalla que, en más del 80% de los casos, se trata de una intoxicación colectiva. Asimismo, destaca su carácter estacional (sucede en otoño, desde finales de agosto a primeros de diciembre). Aparte, tal y como afirma el autor de la monografía, de la mitad de intoxicaciones que llegan a la consulta, el 40% son formas graves del tipo *Amanita phalloides* (con una mortalidad del 10%), el 50% son del tipo de gastroenteritis y el 10% son de otro tipo, generalmente sin gravedad.

Tradicionalmente, las intoxicaciones por setas se clasifican en dos tipos. Las de inicio temprano, si la aparición de síntomas es anterior a seis horas tras la ingesta, o de inicio tardío, es decir, si los síntomas aparecen a partir de las 24 horas de su consumo. Sin embargo, hay que considerar la existencia de factores que pueden adelantar la aparición de síntomas, como son la cantidad de setas ingeridas o la ingesta de una combinación de diversas especies, en cuyo caso aparece un cuadro polisindrómico.

Ante un caso de micetismo, la monografía destaca la importancia de la anamnesis, el

conjunto de datos que se recogen en la historia clínica de un paciente con un objetivo diagnóstico, como la base para un diagnóstico precoz y acertado. El Dr. Salvador Ventura considera que la principal premisa que el clínico tiene que conocer es que se debe diagnosticar el síndrome, no la seta. Por lo tanto, el diagnóstico sindrómico es el que debe guiar desde un principio toda nuestra anamnesis.

Entre los objetivos a cumplir en el diagnóstico, los autores recomiendan evitar tanto los tratamientos agresivos e innecesarios como las hospitalizaciones innecesarias, entre otros. Respecto a esto último, recuerda que los micetismos suelen afectar a colectivos. La rapidez en el diagnóstico evitará colapsar los servicios de urgencias en aquellos casos con un número elevado de personas implicadas.

Según explica el especialista, la monografía establece que la actuación conjunta del laboratorio clínico con los servicios de urgencias es clave para realizar un diagnóstico precoz de la intoxicación, siendo el personal del laboratorio clave en la indicación adecuada de las pruebas diagnósticas y en la realización de una monitorización correcta del proceso.

La aplicación “Micoapps”

Un diagnóstico precoz puede salvar muchas vidas. La mortalidad por setas hepatotóxicas es de un 7% entre los pacientes tratados y alrededor de un 30% entre los no tratados, siendo más elevada la mortalidad en los pacientes en edad pediátrica. En la actualidad han irrumpido en la práctica médica las TI (tecnologías de la información), se calcula que en la actualidad en muchos países desarrollados las usan más del 30 % de los servicios médicos con una clara tendencia en aumento. Por esta razón se desarrolló una aplicación que satisficiera las necesidades en el diagnóstico precoz de los micetismos, la aplicación “Micoapps”, explica el Dr. Ventura. Para consultar más información sobre los micetismos y la aplicación puede acceder al enlace:

<https://www.seqc.es/docs/Comisiones/Farmacos/EI%20diagn%3bstico%20de%20los%20micetismos%20-%20importancia%20e%20implementaci%3bn%20pr%3a1ctica.pdf>



Según informa, esta app gratuita incluye un programa desarrollado conjuntamente por miembros de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio con la Universidad de Vic para diagnosticar e indicar el tratamiento lo más pronto posible. Está dirigida al personal sanitario y no pretende sustituir el criterio diagnóstico del facultativo responsable, en quien recae la responsabilidad como usuario de la aplicación. Hay que entenderla como una herramienta de soporte y ayuda al diagnóstico, según el Dr. Ventura.

Los autores de esta monografía son: Salvador Ventura Pedret, Benjamín Climent Díaz, Pedro Louzao Gudín, Fernando Alonso Ecenarro, Alba Alonso Llorente, Daniel Gutiérrez Delicado, Lluïsa Corral Ansa, María Bernal Morillo, Francesc Campos Barreda, Jaume Miquel March Amengual, Oscar Quíntela Jorge, Pilar Martínez Fernández, Raúl Rigo Bonnin, Cristina Ruiz Iruela, Marina Parra Robert, Joan Sabater Riera, Xose Luis Pérez Fernández, Esther Solé Llop, José Luis Pérez Nieves, Elena Togores Pérez, Andrés Valverde Valera, Victoria Vega Toribio y Salvador Ventura Sampera.

Además de los miembros de la Comisión de Toxicología y Monitorización de Fármacos perteneciente a la Sociedad Española de Medicina del Laboratorio, han colaborado diversos expertos en otros campos. Así, también han participado especialistas en Toxicología Clínica, Ingeniería especializada en la TI, especialistas en Medicina Intensiva, micólogos, botánicos, pediatras y toxicólogos forenses, a fin de que la monografía pueda abarcar un amplio campo de conocimiento en la materia.

Para obtener más información sobre el contenido de la monografía o adquirirla puede acceder al siguiente enlace:

<https://publicaciones.seqc.es/inicio/56-micetismos-diagn%C3%B3stico-cl%C3%ADnico-y-de-laboratorio.html>



Presentación de la IFCC a través del Rincón Iberoamericano (RIA), WG-IANT de IFCC en el XXVIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC)



Por:

Dra. María del Carmen Pasquel

Member CPR, Member WG-IANT/RIA/CPD-IFCC.



Sanac SOCIEDAD ANDALUZA DE ANÁLISIS CLÍNICOS Y MEDICINA DE LABORATORIO

En la ciudad de Sevilla-España del 10 al 12 de marzo del 2022 se realizó el XXVIII Congreso de SANAC titulado: "LABORATORIO CLÍNICO Y POINT OF CARE TESTING (POCT)", el congreso tuvo la participación de 400 profesionales que llegaron de todas partes de España y también estuvieron visitantes extranjeros.

Después de dos años de no realizar actividades presenciales, sino solo virtuales, el congreso presencial tuvo mucho éxito y con cifras de participación profesional y de la industria nunca antes alcanzadas, SANAC es reciente miembro de IFCC.

El Dr. Cristóbal Avivar, presidente de SANAC es miembro reciente del Grupo de trabajo Iberoamericano de Nomenclatura y Traducción (WG-IANT por sus siglas en inglés) del Rincón Iberoamericano (RIA) de la *Communications and Publications Division* (CPD) de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), y fue el moderador de la mesa redonda titulada "DIÁLOGOS RINCON IBEROAMERICANO".

Estuvieron participando de esta actividad realizada el 11 de marzo de este año, el actual Chair del WG-IANT Dr. Raúl Girardi de Argentina, y las dos últimas Past Chair: Dra.



La Dra. María del Carmen Pasquel explica la intensa capacitación on line que IFCC realizó durante el año 2021.



Dra. María del Carmen Pasquel, Dra. Montserrat Blanes, Dr. Raúl Girardi, Dr. Cristóbal Avivar, miembros del RIA/WG-IANT/CPD-IFCC, presentando las diferentes actividades que realiza el grupo de trabajo de IFCC.

Montserrat Blanes de Paraguay y María del Carmen Pasquel de Ecuador. El Dr. Cristóbal Avivar de España, dio inicio a esta actividad, leyendo las hojas de vida de cada uno de los participantes invitados y su orden de presentación.

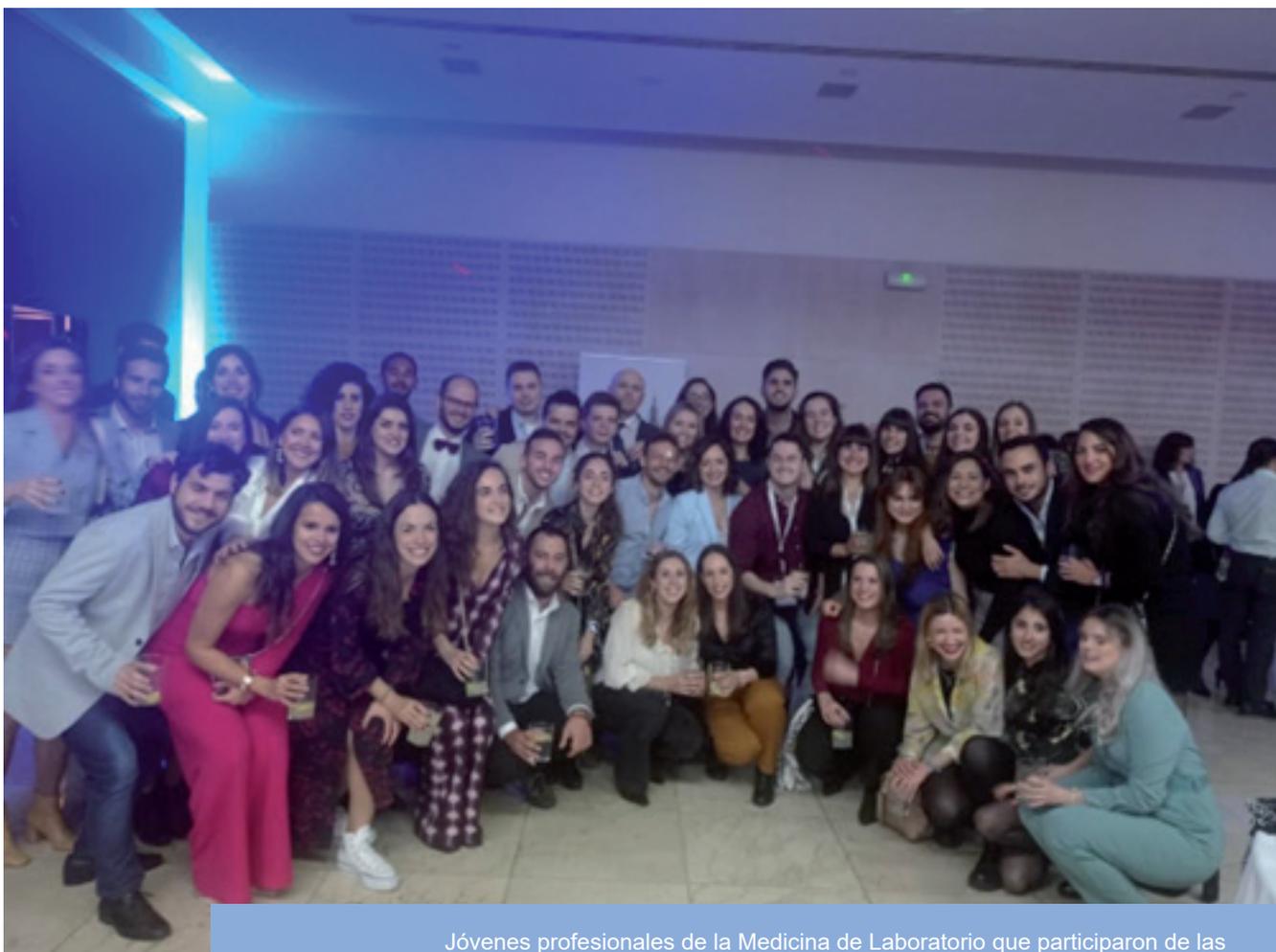
El Dr. Girardi que además es *member* del Comité de Trazabilidad de la IFCC, explicó sobre las actividades actuales que se realizan en el grupo, indicó las páginas web de RIA, y la revista electrónica Diagnóstico *in Vitro* (DIV) y la página web de IFCC y dónde se encuentra ubicado este grupo de trabajo, mencionó el valioso aporte científico que SANAC está realizando para cumplir con los metas del grupo y de IFCC y su visión al futuro.

La Dra. Montserrat Blanes, es además miembro del Comité de Congresos y Convenciones y del Comité de Organización del Congreso Euromedlab en Munich, explicó: cómo se creó el RIA, el (WG-IANT, la revista DIV y los objetivos por los cuales se formaron

y cómo estos se han ido afianzando en el tiempo.

La Dra. María del Carmen Pasquel, expuso: qué es la IFCC, quienes lo integran, sus objetivos y cómo mantenerse en contacto con la IFCC a través de sus distintas redes sociales y página web, porque la Dra. Pasquel en su carácter de miembro de WG-IANT y miembro del Comité de Relaciones Públicas de IFCC, hizo un ejercicio con los asistentes para que descarguen la aplicación del APP de IFCC en los teléfonos móviles de los participantes y dio mucho énfasis a todo lo que hace IFCC y el apoyo a los jóvenes investigadores.

Esta mesa redonda tuvo mucho impacto positivo en los asistentes quienes desean mantenerse informados de las actividades que realiza IFCC, el RIA, WG-IANT y la revista electrónica DIV y de forma general en todo lo que la IFCC realiza por la Medicina de Laboratorio.



Jóvenes profesionales de la Medicina de Laboratorio que participaron de las diferentes actividades del Congreso de SANAC. Sevilla 2022.

XIX Jornadas del Comité Científico de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})



Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Por:

Dra. Eva Guillén Campuzano

Presidenta del Comité Científico de la SEQC^{ML}



En el marco de las XIX **Jornadas del Comité Científico** de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), que se celebraron en formato virtual del 28 al 31 de marzo del año 2022, se actualizaron diferentes temas de gran interés. Se analizó la evidencia disponible sobre la enfermedad COVID-19 y se describió el papel del Laboratorio Clínico en su abordaje, así como diversos aspectos relacionados con la infección por el virus SARS-CoV-2, en el curso **‘Actualización en COVID-19. ¿Y después de la pandemia?’**.

Se calcula que un 10-15 % de los pacientes que han sufrido un contagio por el SARS-CoV-2 no se recuperan completamente y desarrollan COVID persistente, lo que representaría alrededor de un millón de afectados en España. Esta enfermedad puede afectar a cualquier persona independientemente de su edad, sexo y condición, aunque en general, afecta a pacientes que en el 50 % de los casos tienen edades comprendidas entre los 36 y 50 años, de sexo femenino (79-80 %) y que mayoritariamente no tienen comorbilidades asociadas previas a la COVID-19.

La guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente, en cuya redacción ha colaborado la SEQC^{ML}, define esta patología como un complejo sistémico multiorgánico que

afecta a aquellos pacientes que han padecido la COVID-19 y que permanecen con sintomatología tras la considerada fase aguda de la enfermedad, pasadas 4 e incluso 12 semanas, persistiendo los síntomas en el tiempo.

En este sentido, según explica la Dra. Pilar Rodríguez Ledo, coordinadora de la línea COVID persistente de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), entre los síntomas que generan mayor discapacidad se encuentran la astenia, la cefalea y las mialgias, así como la aparición de síntomas psicológicos y emocionales. Esta afectación multiorgánica que puede expresarse en 201 síntomas diferentes, produce en los pacientes una gran discapacidad, que se aprecia de forma más intensa en el área laboral, familiar y de ocio en más del 70 % de los afectados.

Para el correcto abordaje de una enfermedad con afectación multiorgánica como la COVID persistente es necesario un enfoque integral con participación de distintas especialidades, entre ellas la Medicina de Laboratorio, según el Dr. Luis García de Guadiana Romualdo, miembro de la Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica de la SEQC^{ML} y coordinador del curso. Así, la exploración inicial del paciente se completa con pruebas complementarias, incluyendo las pruebas de laboratorio.

En la actualidad no se dispone de pruebas diagnósticas de laboratorio específicas para el diagnóstico de la COVID persistente, pero las pruebas de laboratorio sí pueden ser herramientas útiles para descartar otros posibles diagnósticos y secuelas órgano-específicas de una infección grave por COVID-19. Además, se están investigando marcadores como el KL-6 (*Krebs von den Lungen 6*) para valorar su utilidad en los pacientes que desarrollan fibrosis pulmonar post COVID.

Respecto a las causas por las que se produce la COVID persistente, a falta de estudios que aporten evidencia sobre su etiopatogenia, la Dra. Rodríguez comenta que se han propuesto tres mecanismos implicados en la misma.

Por una parte, por la persistencia del virus en el organismo, originando una infección latente o crónica. Por otra, porque la infección aguda desencadena una tormenta inflamatoria o “tormenta de citoquinas” por el virus completo o fragmentos de este en su fase aguda o acantonada. Este evento es una característica inmunopatológica del COVID-19 asociado a la gravedad de la enfermedad en su fase aguda, y a la persistencia de los síntomas. Y, por último, debido a la disfunción inmunológica generada por el desarrollo de autoanticuerpos COVID 19 que pueden actuar contra proteínas inmunomoduladoras y causar un deterioro del control virológico. Asimismo, distintos estudios sugieren también la implicación de alteraciones nutricionales diversas (omega 3, vitamina B12, vitamina D, entre otros), metabólicas y la microbiota, asociadas a la COVID persistente / Long COVID.

Respuesta inmunitaria frente a SARS-CoV-2

El papel de la respuesta inmunitaria frente a SARS-CoV-2 también ocupó un espacio de análisis en el curso. En concreto, la Dra. Eva María Martínez Cáceres, vicepresidenta de la Sociedad Española de Inmunología (SEI), abordó el papel de la inmunidad específica en la lucha contra la COVID-19, probablemente un aspecto olvidado en contraste con el “anticuerpocentrismo”, concepto acuñado por algunos investigadores para referirse a la importancia dada a la inmunidad humoral en detrimento de la inmunidad innata.

El conocimiento de este tipo de inmunidad y de las técnicas para su evaluación probablemente contribuya a la mejora de las estrategias de vacunación y permita identificar a aquellos pacientes que requieran dosis de recuerdo, mejorando la gestión de las vacunas.

Impacto de la pandemia en los laboratorios

¿Y qué ha supuesto la COVID-19 para los laboratorios clínicos? El Dr. García de Gadiana asegura que la pandemia ha impactado fuertemente en diversos aspectos relacionados con la organización de los laboratorios: como la incorporación de nuevas pruebas en los servicios de Urgencias, la elevada presión para la realización de pruebas diagnósticas o la reorganización de los recursos de personal.

Además, la Medicina de Laboratorio ha sido capaz de “reinventarse” para prestar su actividad en hospitales monográficos COVID-19 como el Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal en Madrid o el Hospital de Emergencia COVID-19 de Sevilla.

En el marco de la jornada el Dr. José Ángel Noval, miembro de la Comisión de Pruebas de Laboratorio en el Lugar de Asistencia de la SEQC^{ML}, expuso su experiencia personal en la implantación de un laboratorio en un hospital COVID-19 y la importancia de la metodología *Point of Care Testing*, así como la posibilidad de que el modelo pueda ser una posible solución alternativa al laboratorio tradicional en futuros escenarios.

Otro de los cursos que se impartió en las jornadas fue el de **‘Implicaciones fisiopatológicas e innovación en el diagnóstico de la enfermedad cardiovascular’**.

Como sabemos, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo y uno de los mayores condicionantes de discapacidad, por lo que un pequeño incremento del riesgo cardiovascular implica un gran aumento en la mortalidad poblacional. Se estima que el número de personas afectadas por esta enfermedad aumentará en el futuro, principalmente por la mayor longevidad de la población y por las mejoras en su diagnóstico.

Precisamente respecto al diagnóstico, la Dra. Teresa Arrobas Velilla, una de las coordinadoras del curso, señaló que la detección precoz de dislipemias iniciada desde el laboratorio clínico, sobre todo en prevención primaria, es una estrategia coste-efectiva y supone una mejora en la calidad de vida del paciente, evitando el desarrollo de futuros eventos cardiovasculares, incluso en sus familiares, si se realizan estudios genéticos de segregación familiar. Sin duda, la implementación en los laboratorios del diagnóstico genético y bioinformático con la aplicación de diferentes herramientas innovadoras, como son la aplicación de la telemedicina y la

incorporación a los sistemas informáticos de laboratorio de diferentes algoritmos diagnósticos que permiten una detección precoz de dislipemias, incluso desde la infancia, han supuesto un cambio de paradigma en la figura del especialista de laboratorio en la interpretación de datos analíticos y la confección de informes personalizados ofreciendo ante la sospecha clínica diferentes orientaciones diagnósticas, pruebas complementarias (actividad enzimática, ultracentrifugación, resonancia magnética) según el tipo de dislipemia que presente el paciente.

Por todo ello, resulta imprescindible el trabajo coordinado entre los especialistas del laboratorio clínico y los clínicos para la correcta valoración del riesgo cardiovascular global del paciente, así como para la elaboración de protocolos hospitalarios conjuntos en la solicitud de pruebas analíticas, establecimiento de perfiles analíticos en procesos asistenciales como el código infarto, incorporación de nuevas técnicas o desarrollo conjunto de proyectos de investigación.

En esta línea, en el año 2019 comenzó en España un proyecto multicéntrico de investigación, el proyecto Arián coordinado por la Dra. Arrobas, presidenta de la Comisión de Lipoproteínas y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, y como promotor la [Sociedad Española de Arteriosclerosis \(SEA\)](#), cuyo objetivo fue el establecimiento de equipos coordinados entre los especialistas de laboratorio y los clínicos de diferentes unidades de lípidos para el cribado de una patología lipídica hereditaria muy frecuente como la hipercolesterolemia familiar (1/250) y muy infradiagnosticada y que confiere un alto riesgo cardiovascular. Actualmente están trabajando en el Proyecto Arian+ para el estudio de familiares de los casos índices detectados, incluidos niños, los cuales se beneficiarán de una atención especializada desde la infancia.

Implicación de los elementos traza en el daño vascular

Dentro de este curso se actualizaron asimismo, los últimos conocimientos sobre el papel de los elementos traza tóxicos (como el plomo, cadmio, arsénico, mercurio o cerio, entre otros) y el estrés oxidativo en la génesis de las complicaciones cardiovasculares, que constituyen un área emergente de investigación en la salud pública.

Al respecto, la Dra. Montserrat González Estecha, una de las coordinadoras del curso, explica que la exposición al plomo en la población general ha sido muy importante por su uso en la gasolina en el siglo XX y sus efectos más estudiados sobre el sistema cardiovascular se han centrado principalmente en su asociación con la hipertensión arterial. Además, el plomo se ha asociado con la enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y alteraciones en la función cardiovascular, como hipertrofia del ventrículo izquierdo y alteraciones del ritmo cardiaco.

Por su parte, el cadmio procedente principalmente del humo del tabaco, podría estar implicado en el inicio de la aterosclerosis subclínica y asociado con morbilidad cardiovascular. También se ha evaluado el riesgo medioambiental y sobre la salud de la exposición al cerio, otro elemento traza altamente contaminante usado como componente de los catalizadores y como aditivo del diésel. En cuanto al metilmercurio procedente del consumo de pescados contaminados, aunque la evidencia es débil, en los estudios realizados en adultos y en población muy expuesta se ha observado cierta asociación con infarto de miocardio, arritmias, hipertensión arterial, descenso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y desarrollo de la placa de ateroma. Además, en los últimos años se está prestando especial atención al arsénico procedente de aguas contaminadas y consumo de ciertos alimentos y se ha referido que juega un papel importante en la aterogénesis, hipertensión, diabetes, tromboangieítis obliterante, enfermedad arterial coronaria e infarto cerebral.

En resumen, la exposición a metales tóxicos causa estrés oxidativo, disminuye la disponibilidad de óxido nítrico, promueve la inflamación y la apoptosis, puede causar daño endotelial, impedir su reparación, inhibir la angiogénesis y aumentar la agregación plaquetaria, por lo que puede promover la aparición de hipertensión, arteriosclerosis, aterosclerosis, trombosis y enfermedad cardiovascular.

Debido a que la exposición al plomo, cadmio, mercurio y arsénico ha sido muy extensa en la población general, incluso aunque el efecto fuera modesto, implicaría un impacto importante a nivel poblacional. Por ello, es fundamental seguir regulando y aplicando las medidas necesarias para disminuir esta exposición y actuar sobre el estilo de vida, principalmente a través del ejercicio, la dieta y el abandono del hábito tabáquico.

Importancia y medición del estrés oxidativo

Asimismo, un aumento del estrés oxidativo contribuye a la toxicidad de los elementos traza tóxicos y al proceso inflamatorio asociado a la obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular.

En este sentido, la Dra. Isabel Fort Gallifa, otra de las coordinadoras del curso, explicó que el estrés oxidativo produce daños en el ADN, ARN, proteínas, lípidos de la membrana plasmática, lípidos de la membrana mitocondrial interna y en la envoltura nuclear. Y todas estas anomalías se traducirán en un incremento de los procesos trombóticos y aterogénicos. Dado que la patología cardiovascular no es palpable clínica ni físicamente hasta que no se encuentra claramente establecida, para el diagnóstico de este factor, estaríamos hablando de la medición de los productos del estrés oxidativo, teniendo en cuenta que, a mayor concentración de estos, mayor probabilidad de sufrir la patología y de que esta ya se encuentre establecida en el organismo.

Por ello, en pacientes con enfermedad cardiovascular diagnosticada, el objetivo de la implementación de medidas de magnitudes relacionadas con el estrés oxidativo es su monitorización, así como del estatus redox con el objetivo de reducirlo. Teniendo en cuenta que el conocimiento del estatus redox puede ayudar al manejo clínico del paciente, el objetivo sería restablecerlo dentro de valores fisiológicos en base a acciones médico-clínicas tales como las recomendaciones dietéticas y de actividad física, así como suplementaciones alimenticias e incluso farmacológicas.

También se celebró el curso **‘El laboratorio clínico en la enfermedad hepática crónica’** con el objetivo de actualizar las nuevas estrategias diagnósticas en la identificación de tumores hepáticos y en el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica.

La enfermedad hepática crónica aparece cuando el hígado ha sufrido daños durante largos periodos de tiempo, lo que da lugar a tejido cicatricial que limita la capacidad del hígado para funcionar y autorrepararse. Esta afección es la quinta causa de muerte en Europa, y actualmente la enfermedad hepática crónica avanzada solo puede tratarse con el trasplante hepático.

Asimismo, a través de este curso, según señalan sus coordinadores, los doctores miembros de la Comisión de Valoración Bioquímica de la

Enfermedad Hepática de la SEQC^{ML}, Manuel Morales-Ruiz, del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular Hospital Clínic de Barcelona; y Armando R. Guerra-Ruiz, del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, esperan estimular la colaboración entre hepatólogos, profesionales del laboratorio clínico y sociedades científicas de ambos ámbitos. Consideran que esta es la vía para que los profesionales relacionados con la enfermedad hepática se familiaricen con ambas áreas de conocimiento y esta colaboración se traduzca en una mejora en la atención y el manejo del paciente.

Muchos de los análisis sanguíneos que se realizan a los pacientes durante su atención clínica presentan alteraciones en las pruebas hepáticas. En este contexto, los profesionales del laboratorio precisan un conocimiento actualizado de la fisiopatología hepática para mejorar la interpretación de los resultados, en conjunción con los hepatólogos. Ya que, estas alteraciones pueden indicar el inicio de enfermedades hepáticas subclínicas, algunas de las cuales tienen una gran prevalencia.

Sin embargo, existen una serie de factores a tener en cuenta. Los doctores Morales-Ruiz y Guerra-Ruiz señalaron que las pruebas de valoración del perfil hepático disponibles actualmente, aunque tienen utilidad probada, también presentan desventajas. Entre estas, señalan su baja sensibilidad y su falta de especificidad, ya que sus valores pueden estar elevados en patología no-hepática. Estas pruebas, a su vez, están sometidas a variaciones intra- e interindividuales, preanalíticas y analíticas que podrían modificar su valor diagnóstico y que requieren una interpretación adicional acorde con la experiencia del profesional del laboratorio clínico.

Colaboración entre hepatólogos y profesionales del laboratorio clínico

En la última década ha habido un gran avance en el desarrollo de nuevos biomarcadores de lesión hepática basados en estrategias del estudio ómico y biopsia líquida. Este rápido avance requiere también un esfuerzo de actualización y de formación de los profesionales para que puedan familiarizarse con las nuevas metodologías. Así, todos estos aspectos exigen la colaboración estrecha entre hepatólogos y profesionales del laboratorio clínico, que ha de resultar en una mejora del diagnóstico y pronóstico de estos pacientes, entre los cuales hay una elevada proporción de población asintomática.

En cuanto a los tipos de tumores hepáticos, el carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 90% de los casos totales. El diagnóstico del CHC es “satisfactorio” cuando las concentraciones séricas de alfafetoproteína (AFP) están significativamente aumentadas y el diagnóstico por imagen es también claro. El reto al que se enfrentan los hepatólogos y los especialistas del laboratorio clínico es el diagnóstico precoz y la mejora del diagnóstico del CHC negativo para AFP, que representa prácticamente la mitad de los casos. En este tipo de tumor, el diagnóstico por imagen no es la solución en muchos casos, a pesar de su elevada sensibilidad situada sobre el 90% porque como la mayoría de estos tumores son pequeños para la sensibilidad disponible, no suelen presentar las características de imagen típicas y su implementación en cribado o en diagnóstico de primera línea es compleja. Más allá del CHC, también existe el colangiocarcinoma, otro tipo de tumor hepático que tiene un pronóstico grave y, al igual que sucede con el CHC, necesitamos urgentemente marcadores precoces.

El hígado graso y la disfunción metabólica

La enfermedad de hígado graso o esteatosis hepática se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado. Esta afección engloba un amplio espectro de lesiones hepáticas cuyo denominador común es la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), pero que van desde la esteatosis simple sin lesiones necroinflamatorias significativas, hasta un patrón activo, complejo, denominado esteatohepatitis, que incluye lesiones activas de daño hepatocelular, inflamación y apoptosis.

Diversos estudios han estimado la prevalencia en España de un 21-25% de la población general. Según los expertos del curso, los laboratorios clínicos de los hospitales de nuestro país tienen una oportunidad única para contribuir al diagnóstico, así como para estadiar y controlar la enfermedad hepática

de mayor prevalencia actualmente, la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica. La detección precoz de esta afección es clave, porque se trata de una enfermedad silente, es decir, no muestra signos o síntomas evidentes durante un largo periodo de tiempo inicial. Cuando la fibrosis o la cirrosis se han implantado el diagnóstico clínico es más probable, pero para entonces el pronóstico del paciente es mucho más desfavorable.

Ambos expertos coinciden en que ninguna magnitud analítica aislada es fiable para el diagnóstico de esta patología. Sin embargo, hemos desarrollado con el tiempo unos índices o puntuaciones que combinan varias de estas magnitudes con variables clínicas y epidemiológicas de estos pacientes (edad, presencia de diabetes, etc.) y que están demostrando ser muy útiles en la detección de esteatohepatitis o de fibrosis hepática. Estos índices, en combinación con otros métodos no invasivos como la ecografía, la elastografía y los marcadores directos de fibrosis, nos permitirán tener la opción de detectar y evaluar la enfermedad del hígado graso para incidir de forma más eficiente en la prevención y el tratamiento de estos pacientes.

Además de los cursos citados, también se desarrollaron otros relacionados con el importante papel del laboratorio clínico en la detección del cáncer de próstata, el seguimiento de los tumores neuroendocrinos por el laboratorio y la auditoría interna en la mejora de la acreditación.

Este año contamos con la participación de 236 participantes, esperamos que en el año 2023 las **XX Jornadas del Comité Científico** de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) puedan desarrollarse en formato presencial o incluso en formato mixto, y así encontrarnos con los compañeros de profesión e intercambiar opiniones y algún momento de ocio.

XXVIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC) “Laboratorio Clínico y Point of Care Testing (POCT)”



Sanac SOCIEDAD ANDALUZA DE ANÁLISIS CLÍNICOS Y MEDICINA DE LABORATORIO

Por:

Dra. María del Carmen Pasquel

Member CPR y
WG-IANT/RIA /CPD-IFCC



“Nadie podía imaginar cuando terminamos nuestro Congreso anual en Marbella por (SIC.) marzo del 2019 que estaríamos 2 años sin poder volver a vernos, a encontrarnos, a reunirnos. La pandemia por el COVID-19 que hemos y estamos sufriendo hizo que suspendiéramos el congreso anual del 2020 y que lo celebramos en 2021 de manera virtual.”

Así fueron parte de las palabras del Dr. José Ángel Noval Padillo, presidente del Comité Organizador del XXVIII Congreso de la SANAC en su carta de bienvenida a los participantes. SANAC es miembro reciente de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), del Rincón Iberoamericano (RIA) y del grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y Traducción (WG-IANT) que pertenecen a la División de Comunicaciones y Publicaciones (CPD) de IFCC, siendo su representante el Dr. Cristóbal Avivar Oyonarte, presidente de SANAC.

Del 10 al 12 de marzo de 2020, en Sevilla, España, siendo la sede el Hotel NH Collection Sevilla, se realizó este exitoso congreso cuyo eje temático fue un tema de actualidad para el laboratorio clínico el “POINT OF CARE TESTING (POCT) “. Asistieron más de 290 profesionales de los laboratorios del territorio

nacional y Latinoamérica al XXVIII Congreso SANAC, donde la investigación tuvo un rol relevante con 122 comunicaciones aceptadas y 7 artículos científicos ya publicados. Cuatro fueron los premios entregados a la investigación científica, siendo el Dr. Cristóbal Avivar quien realizó la entrega del primer premio a la mejor comunicación titulada: “ALGORITMO BIOQUÍMICO PARA EL SCREENING DEL CÁNCER DE COLON”.

También la Expolab formó parte de este evento con mucho éxito, 22 empresas patrocinadoras de renombre internacional dedicadas al diagnóstico in vitro tuvieron su presencia como sponsor: platino, oro, plata y como colaboradores, mostrando a los participantes lo último en tecnología y en determinaciones diagnósticas.

Cabe destacar la numerosa presencia de jóvenes investigadores de prestigiosos hospitales de diferentes partes de España que pudieron disfrutar junto a sus tutores y al resto de profesionales asistentes las diferentes actividades académicas y sociales que se desarrollaron durante el congreso, muchos de ellos quedaron muy interesados en participar de las actividades que realiza IFCC para los jóvenes investigadores.

El 10 de marzo se desarrolló el Curso precongreso “POCT de la teoría a la práctica”, lo moderó la presidente del Comité Científico Dra. Gema Varo, donde se disertaron dos temas muy interesantes: Puntos clave en el manejo de dispositivos POCT desde el Laboratorio y el Sistema de Calidad en POCT con la norma ISO 22870.

La Conferencia inaugural la desarrolló Jaime García con un tema que captó el interés, porque llamó mucho la atención y llevó a la reflexión a los asistentes, enfocó los cambios gigantes que se están dando en la ciencia y la tecnología y que a veces nos cuesta aceptarlos, el título de la conferencia “Cisnes negros y rinocerontes grises. Datos, algoritmos y el futuro de la salud”.

El 11 de marzo hubo una destacada participación de importantes profesionales españoles que abordaron el tema POCT en las diferentes mesas redondas con temas como: Hospital de emergencias COVID-19 nuevo concepto de atención al Paciente; spitalarias; POCT en atención primaria.

Para el cierre del congreso el día 12 de marzo se presentó “Recomendaciones sobre el uso de la nomenclatura CLC-GNC” disertado por el Dr. Félix Gascón Luna y se lo puede ver en <https://www.ifcc.org/ria/documentos/> y adicionalmente la mesa redonda “Diálogos Rincón Iberoamericano”, cuyo moderador fue el Dr. Cristóbal Avivar Oyonarte, member del WG-IANT.

El objetivo principal de esta mesa redonda fue dar a conocer a los asistentes las actividades que IFCC realiza en el contexto mundial en beneficio de la Medicina de Laboratorio, tanto en educación continua como en apoyar la mejora de la calidad en los laboratorios, y la historia del Rincón Iberoamericano (RIA) y las actividades que realiza a través de su Grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y Traducción (WG-IANT por sus siglas en inglés)

Los expositores fueron el actual chair del WG-IANT Dr. Raúl Girardi (Argentina) y dos past chairs: Dra. Montserrat Blanes (Paraguay) y la Dra. María del Carmen Pasquel (Ecuador) así se pudo desarrollar la historia del RIA y de este grupo de trabajo, además se expusieron sus actividades actuales y su visión a futuro. Todo esto visualiza las razones importantes por las que la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC), presidida por el Dr. Cristóbal Avivar es ahora un miembro activo de IFCC y cómo puede darse una valiosa simbiosis científica entre IFCC, los jóvenes científicos y

los expertos profesionales en la medicina de laboratorio miembros de SANAC.

La Asamblea fue realizada para el cierre del evento donde se entregó el informe de actividades de la Directiva, el acto de la entrega de los 4 premios a los trabajos de investigación otorgados por distinguidas autoridades de SANAC y finalmente el Acto de Clausura.

Felicitaciones a la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos, por tan excelente evento en un tema tan actual como es el Laboratorio Clínico y *Point of Care Testing* (POCT), pruebas muy utilizadas con metodología de gran ayuda para el diagnóstico, tratamiento y cuidado de nuestros pacientes, especialmente en urgencias; sin dejar de lado el ojo vigilante del profesional del laboratorio que desde su actividad y su lugar de trabajo debe avalar o no este tipo de pruebas, que se va agigantando en su uso y tecnología cada día.

No podemos dejar de pensar en el aseguramiento de la Calidad y en la regulación en este tipo de metodología diagnóstica POCT, y allí que la gestión del conocimiento que debe realizar el profesional del laboratorio es un pilar fundamental por su formación profesional y su capacitación constante en eventos científicos relevantes como este el *XXVIII Congreso SANAC Sevilla 2022*.

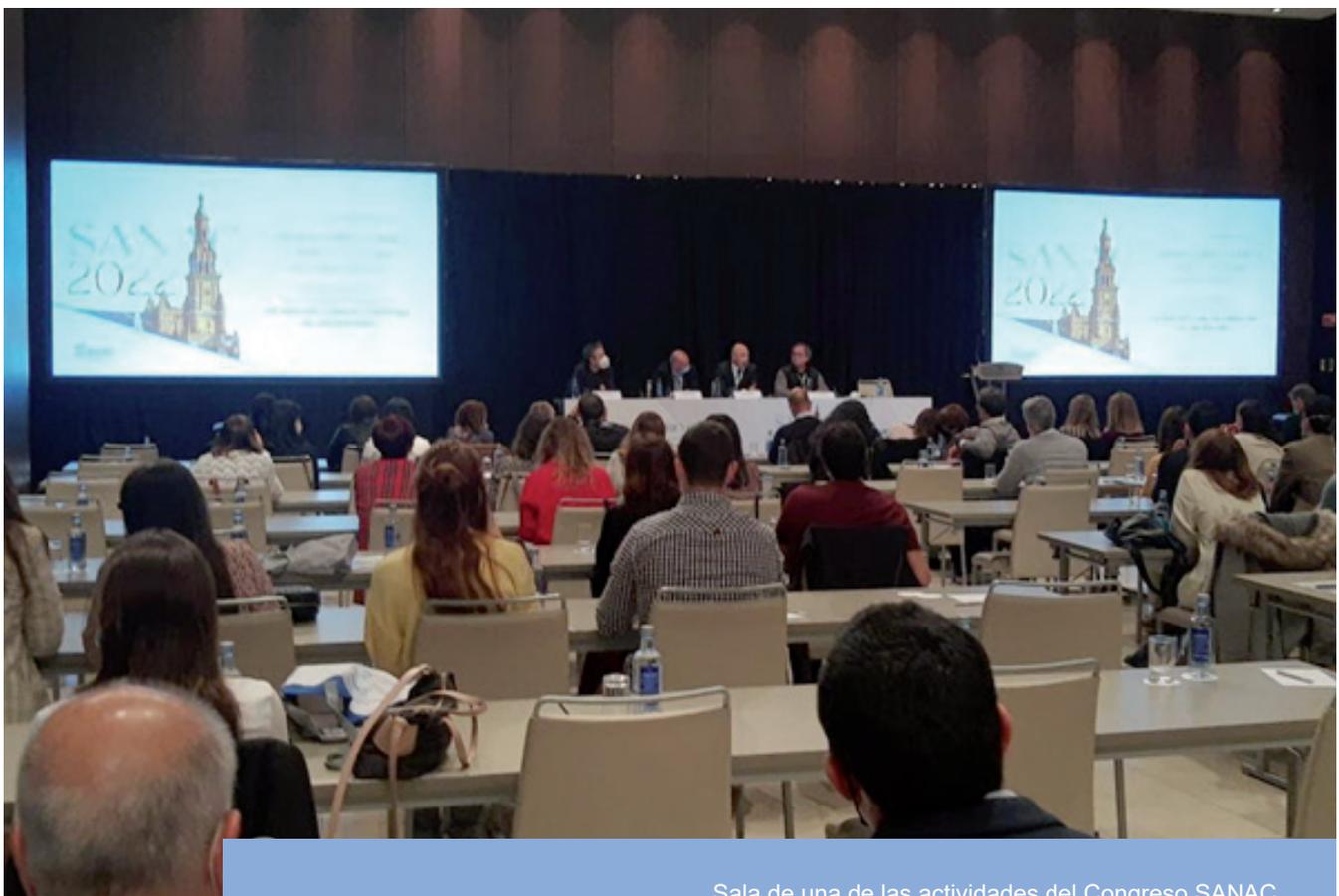
PREMIADOS SANAC 2022

1. PRIMER PREMIO SANAC 2022 A LA MEJOR COMUNICACIÓN
ALGORITMO BIOQUÍMICO PARA EL SCREENING DEL CÁNCER DE COLÓN
Juan Bayo Calero¹, Miguel Ángel Castaño López², Jacobo Díaz Portillo³,
Pedro Casado Morje¹, Elena Bonet Estruch², Francisco Navarro Roldán⁴.
¹Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; ²Hospital Infanta Elena, Huelva;
³Hospital Universitario del INGESA, Ceuta; ⁴Universidad de Huelva, Huelva.





Dra. Montserrat Blanes, Dr. José Noval, presidente del Comité Organizador, Dr. Cristóbal Avivar, presidente de SANAC, Dr. Raúl Girardi, Dra. María del Carmen Pasquel.



Sala de una de las actividades del Congreso SANAC

Análisis de solicitudes de hormonas tiroideas en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia. Propuesta de seguimiento analítico

AUTORES

Ana Comes Raga¹
 Rafael Gisbert-Criado¹
 Aurelio Pons Castillo¹
 África Corchón-Peyrallo²
 Isabel Vírseda Chamorro¹
 José Vidal Martínez²
 Amparo Moral Baltuille³

CORRESPONDIENTE AL AUTOR

1. Facultativo especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.
2. Facultativo especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.
3. Jefa de Servicio de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.

Ana Comes Raga.

Facultativo especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.

PALABRAS CLAVE

Keywords

Hormonas tiroideas, seguimiento analítico, monitorización, periodicidad, inmunoterapia. Thyroid hormones, analytical follow-up, monitoring, periodicity, immunotherapy.

TÍTULO

Title

Análisis de solicitudes de hormonas tiroideas en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia. Propuesta de seguimiento analítico.

“Analysis of thyroid hormone requests in oncology patients receiving immunotherapy. Proposal for analytical follow-up”

TÍTULO ABREVIADO

“Hormonas tiroideas en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia”

RESUMEN

Summary

Los inhibidores de punto de control suponen una inmunoterapia eficaz para diversas neoplasias. Las disfunciones tiroideas son reacciones adversas frecuentes, por lo que está indicado un seguimiento de la función tiroidea. Sin embargo, no existe un consenso sobre este seguimiento según las sociedades científicas. Se realizó un estudio observacional retrospectivo durante el periodo 2016 al 2021 de las solicitudes para hormonas tiroideas: tirotrópina (TSH), tiroxina libre (T4L), y triyodotironina libre (T3L) en estos pacientes durante el curso de su tratamiento, se comparó nuestra actuación con lo publicado calculando el ahorro de los costes, y se consideró un seguimiento alternativo.

La monitorización con TSH durante la inmunoterapia en pacientes asintomáticos se consideró adecuada, mientras que no lo fue la realización de T3L en el cribado, así como tampoco el perfil completo de hormonas tiroideas durante el seguimiento en pacientes asintomáticos, ni mediciones de TSH tras finalizar la inmunoterapia. Finalmente, se propuso una nueva estrategia de seguimiento analítico.

Checkpoint inhibitors are an effective immunotherapy for various malignancies. Thyroid dysfunctions are common adverse reactions, so thyroid function monitoring is indicated. However, there is no consensus on this follow-up according to scientific societies. We performed a retrospective observational study during the period 2016 to 2021 of thyroid hormone requests: thyrotropin (TSH), free thyroxine (T4L), and free triiodothyronine (T3L) in these patients during the course of their treatment, compared our performance with what was published by calculating possible cost savings, and considered an alternative follow-up.

TSH monitoring during immunotherapy in asymptomatic patients was considered adequate, whereas screening T3L was not, nor was a complete thyroid hormone profile during follow-up in asymptomatic patients, nor TSH measurements after the end of immunotherapy. Finally, a new analytical follow-up strategy was proposed.

Abreviaturas

Anticuerpos anti TPO: anticuerpos anti microsomaes

Anti-CTLA4: anticuerpos contra la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos

Anti-PD-1: anticuerpos que bloquean el receptor inhibidor de la muerte celular programada 1

Anti-PD-L1: anticuerpos contra el ligando del inhibidor de la muerte celular programada 1

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

DT: disfunción tiroidea

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FDA: *Food and Drug Administration*

G1: grado 1

G2: grado 2

HT: hormonas tiroideas

ICIs: inhibidores de los puntos de control inmunológicos (del inglés: *Immune Checkpoint inhibitors*)

IT: inmunoterapia

N/A: no aplica

SFE: *French Society of Endocrinology*

SIL: sistema informático de laboratorio

SITC: *Society for Immunotherapy of Cancer*

Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs) son anticuerpos monoclonales que actúan sobre distintos puntos del sistema inmune generando una fuerte activación del mismo para producir respuestas inmunitarias antitumorales eficaces. Actualmente están aprobados por la FDA los anticuerpos contra la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) como el ipilimumab, los anticuerpos que bloquean el receptor inhibidor de la muerte celular programada 1 (PD-1) como pembrolizumab, nivolumab y cemiplimab, y por último, los anticuerpos contra su ligando (PD-L1) entre los que encontramos el atezolizumab, durvalumab y avelumab. En los últimos años la inmunoterapia (IT) con ICIs ha supuesto una alternativa eficaz para las neoplasias avanzadas revolucionando el panorama actual en el campo de la terapia antitumoral (1). Los efectos adversos relacionados con la inmunidad, conocidos como reacciones inmunomediadas, que afectan al sistema endocrino están entre las toxicidades más frecuentes. Entre estas encontramos la hipofisitis, insuficiencia adrenal, diabetes mellitus y disfunciones tiroideas (DT), siendo estas últimas las más significativas y frecuentes (2). Por este motivo las distintas sociedades científicas recomiendan el seguimiento de la función tiroidea mediante la determinación de laboratorio de hormonas tiroideas (HT) (3), sin embargo, no existe un consenso en cuanto a la periodicidad de monitorización de la función tiroidea en estos pacientes (4). Las principales sociedades científicas (5-8) establecen el seguimiento de la función tiroidea en estos pacientes según la medición de distintas HT en diferentes momentos del tratamiento, como puede observarse en la **Tabla 1**.

Diversos grupos han elaborado algoritmos de monitorización de la función tiroidea en divisiones periódicas según los meses de tratamiento (9,10). Algunos ejemplos basan la monitorización rutinaria en la solicitud única de TSH (4), mientras que otros grupos amplían el seguimiento trimestralmente una vez se han administrado los 5 primeros ciclos de IT (11, 12), modelo seguido en otros centros (13).

El seguimiento en pacientes sometidos a estos regímenes terapéuticos ha generado un gran número de determinaciones de HT (TSH, T4L y T3L en suero) en nuestro laboratorio, lo que propició la realización de este estudio, cuyo objetivo fue analizar los resultados obtenidos de esta monitorización para conocer la periodicidad y tipo de solicitud de HT realizadas. Luego, nos propusimos

realizar la comparación del seguimiento llevado a cabo en nuestro centro con las recomendaciones de las sociedades científicas y bibliografía publicada más actual para discernir sobre nuestro modelo de seguimiento y los posibles costes económicos de ambos. Finalmente, consideramos la elaboración de una estrategia de seguimiento durante la IT para los pacientes de nuestro centro.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se analizaron los resultados del seguimiento analítico de las determinaciones de HT en pacientes oncológicos sometidos a IT con ICIs tratados en un hospital de la ciudad de Valencia (España) y su área sanitaria. El estudio incluyó pacientes del centro que se trataron en el periodo comprendido entre febrero de 2016 y noviembre de 2021. La información analítica de los pacientes se obtuvo del sistema informático del laboratorio (SIL) y la información de los pacientes de la historia clínica electrónica del hospital. La graduación de las reacciones inmunomediadas se realizó según la *Common Toxicity Criteria of Adverse Events* (CTCAE v 4.03) (14).

Se seleccionaron pacientes que recibieron IT anticancerosa con los fármacos nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y la combinación de ipilimumab + nivolumab.

Se calculó la duración de los tratamientos según la fecha de inicio y fin de la terapia. En los casos de fallecimiento durante la administración de la terapia, la fecha del último ciclo administrado se fijó como fecha fin de administración, y aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento durante el estudio (antes de noviembre de 2021), se consideró la fecha de fin de tratamiento noviembre de 2021. La periodicidad de las determinaciones de HT se calculó a partir de las determinaciones analíticas (hemograma, hemostasia básica, determinaciones de bioquímica, hormonas y marcadores tumorales) solicitadas al laboratorio desde que el paciente inició la IT hasta la fecha de administración del último ciclo. Con estos datos se calculó el promedio de periodicidad de solicitud de HT.

El estudio de la función tiroidea en la población general se basa en la única medición de TSH, y si los valores obtenidos se encuentran fuera del intervalo de referencia poblacional (0,27-6,33 mUI/mL) se amplía el estudio de T4L. La medición de T3L se reserva para aquellos casos en los que se obtiene un valor de TSH disminuido y T4L dentro del intervalo de referencia (0,85-1,86 ng/dL).

Tras la introducción de las terapias basadas en ICIs, se solicitó la creación de un perfil que incluyera las tres HT (TSH, T4L y T3L) para monitorizar más exhaustivamente la función tiroidea en estos pacientes, y conocer cualquier alteración tiroidea como consecuencia de la administración de estos fármacos. De este modo, el perfil permitía que no se aplicaran las reglas de adecuación usadas habitualmente en el laboratorio, y se realizaran las tres mediciones sin restricciones.

Las mediciones de TSH, T3L y T4L se realizaron mediante electroquimioluminiscencia en el analizador cobas e 801 (Roche). Los rangos de referencia poblacionales para nuestro laboratorio fueron: TSH (0,27-6,33 mUI/mL), T4L (0,85-1,86 ng/dL) y T3L (1,67-5,38 pg/mL).

A partir del SIL se obtuvieron los resultados de todas las mediciones de TSH, T4L y T3L, así como los perfiles de HT solicitados por paciente durante todo el curso de su IT. De la historia clínica electrónica se obtuvieron los datos relativos a edad, sexo, tipo de tumor, y a los signos y síntomas relacionados con la patología tiroidea recogidas por los médicos en su seguimiento, suponiendo estas últimas el contexto clínico de cada paciente.

Se contabilizaron los pacientes monitorizados únicamente mediante la solicitud de TSH, y de aquellos a los que se les solicitó perfil de HT. Se caracterizó la adecuación de la demanda realizada en el laboratorio según las T3L y T4L canceladas adecuadamente según contexto analítico y clínico de cada paciente. Esta operación se repitió para los casos de solicitud de perfil de HT en cuanto a las T3L y T4L que podrían haber sido no realizadas. Se analizaron las solicitudes y mediciones de HT una vez finalizado el tratamiento y se calculó su periodicidad de solicitud.

Se calculó un promedio de los valores obtenidos de TSH, y se contaron los días transcurridos desde el inicio de la IT hasta la aparición de la primera TSH patológica.

Se estudiaron los parámetros anteriormente descritos en los pacientes en tratamiento con IT que concurren al laboratorio, tanto si presentaron DT como si no.

Realizamos una comparación de la monitorización realizada en nuestra población con los seguimientos recomendados y publicados en la bibliografía actual para conocer las determinaciones analíticas que podrían haberse adecuado en el manejo de nuestros pacientes. Por

último, se tradujo en cifras económicas el coste de la monitorización de estos pacientes, y el que habría supuesto con los seguimientos alternativos recomendados, según la Ley de tasas de 2018 (15).

Nuestros cálculos se realizaron con hojas de cálculo de Excel (Microsoft Excel 2013).

Resultados

Se estudió una población de 82 pacientes. Los datos demográficos, del tipo de tumor, inmunoterapia administrada y patología tiroidea presentada se muestran en la **Tabla 2**. De la población total estudiada, 11 pacientes (13,41%) presentaron DT secundaria al tratamiento, quienes recibieron terapia sustitutiva. Solamente 2 de estos 11 pacientes recuperaron su función tiroidea basal.

La mediana de la duración de los tratamientos fue de 494 días.

A todos los pacientes se les realizó una determinación de TSH antes de la administración de la IT, y a 17 pacientes (20,73%) adicionalmente se les midieron los valores de T4L y T3L. Todos los resultados de estas determinaciones iniciales se encontraron dentro de los rangos de referencia poblacional establecidos en nuestro laboratorio. Se realizaron un total de 2.068 determinaciones de hormonas tiroideas (1.487 determinaciones de TSH y 581 determinaciones de T4L y T3L), con un promedio de 18 TSH realizadas a cada paciente en su esquema terapéutico completo. La media de la periodicidad de solicitud de pruebas de TSH fue de 40,88 días.

Tras haber finalizado su tratamiento, 31 (37,80%) pacientes siguieron con controles de TSH, con una media de 2,45 solicitudes de TSH (rango 1-7) y una periodicidad promedio de 66,18 días, sin desarrollar ninguno de estos una DT tras finalizar la IT.

Se contabilizaron las TSH realizadas en el grupo de pacientes que no presentó DT (71), siendo esta cifra de 1.289 mediciones. Se calculó el promedio de mediciones TSH por paciente durante la duración de su tratamiento con IT, y la cifra fue de 17,66. Lo mismo se calculó para el grupo que sí presentó DT (11), obteniéndose 198 determinaciones de TSH en total y 19,8 mediciones por paciente durante su esquema completo de IT.

El promedio de periodicidad de solicitud de TSH fue de 41,69 días para los pacientes que no presentaron DT, y para los que sí presentaron DT de 34,96 días. Del total de pacientes que no presentaron DT durante el período de administración de la IT (71), 19 (26,76%)

presentaron esporádicamente cifras de TSH fuera de los rangos de referencia en algún momento de la monitorización sin presentar valores de T3L y T4L fuera de los rangos de referencia. El promedio de días de la aparición de este valor de TSH patológico fue de 142,16 días (rango 22 a 524 días). Ninguno de los pacientes necesitó tratamiento. En aquellos pacientes en los que sí que se presentó DT durante el tratamiento, la patología se instaló a los 179,91 días (rango 22 a 588 días), y el valor promedio de la primera TSH con valor patológico fue de 9,55 μ UI/mL (rango < 0,01 a 25 μ UI/mL)/mL. (Ver **Figura 1**).

Del total de pacientes estudiados, 15 (18,29%) fueron monitorizados únicamente mediante la solicitud y determinación de TSH. Estos pacientes no desarrollaron toxicidad inmunomediada relacionada con la glándula tiroidea durante ningún momento de su esquema de IT.

A 50 (60,98 %) pacientes que no desarrollaron DT se les solicitaron determinaciones de hormonas tiroideas dentro del perfil completo de hormonas tiroideas, suponiendo un total de 426 determinaciones tanto de T4L como de T3L. De estas, 346 (81%) determinaciones presentaron valores dentro de los rangos de referencia, siendo innecesarias según el contexto clínico y valor de TSH en el momento; y 61 (14,32%) determinaciones de T3L y T4L incluidas en este perfil fueron canceladas por el laboratorio tras resultado normal de TSH. Los resultados aparecen en la **Figura 2**.

A la vista de nuestros resultados, se realizó una comparación de determinaciones y periodicidades con las recomendaciones publicadas sobre monitorización de la función tiroidea en estos pacientes (8-13). Según estas recomendaciones, se aconseja realizar mediciones de TSH mensualmente durante los 6 primeros meses (periodicidad de 30-31 días) y cada 60-90 días los segundos 6 meses de IT. Tras finalizar la IT no se describe como necesaria la monitorización de la función tiroidea. Para los pacientes que desarrollaron DT se mediría la TSH y T4L trimestralmente durante el tratamiento sustitutivo hasta encontrar la dosis que consiguiera normalizar los valores de hormonas tiroideas. Una vez en este punto, se seguirían los controles periódicamente siguiendo las pautas descritas para el seguimiento durante la IT.

En este supuesto y para la población estudiada se hubieran realizado 807 determinaciones de hormonas tiroideas con un coste de 7.190,37 €, mientras que el coste real de nuestro seguimiento fue de 18.425,88 €. Así pues, el seguimiento alternativo descrito hubiera supuesto un ahorro de 11.235,51€.

Discusión

El objetivo de este estudio era evaluar el análisis de los resultados de la solicitud de seguimiento de hormonas tiroideas en una población de pacientes oncológicos tratados con ICIs en un hospital de la ciudad de Valencia. Los pacientes estaban diagnosticados de cánceres en estadios avanzados.

La prevalencia de DT en nuestro grupo de población está en sintonía con lo descrito en la bibliografía, así como el hipotiroidismo como tipo de patología de tiroides más frecuente, instaurado desde el inicio o como evolución de una tiroiditis silente, tal y como indican los autores Campredon *et. al* (16) y Barroso-Sousa *et. al* (17). También lo está el hecho de que la mayoría de los pacientes no recuperan la función tiroidea. El tiempo de instauración de la DT calculado en nuestro grupo de pacientes se encuadra en el que se señala en la bibliografía consultada (desde 28 días a 30 semanas) (18-19, 23). Del análisis de los datos de hormonas tiroideas entre ambos grupos de población (pacientes sin DT y con DT) se observaron cifras similares respecto al promedio de determinaciones de TSH solicitadas y su periodicidad. Esto sugiere que se aplicó un protocolo de seguimiento similar, independientemente de que los pacientes hubiesen desarrollado una DT y estuviesen en tratamiento sustitutivo, de los que no la desarrollaron, lo que difiere de lo publicado en diversas guías y recomendaciones.

Los resultados obtenidos han puesto de manifiesto una falta de estandarización en el cribado inicial de hormonas tiroideas en nuestra población de estudio, así como en su seguimiento. Se ha observado que a los pacientes del estudio sí se les realizó la medición de TSH y T4L en el cribado inicial, siguiendo las recomendaciones publicadas. Además, a 17 (20,73%) de los pacientes también se les midió la T3L adicionalmente en este cribado inicial, sin aportar un valor significativo para el mismo, puesto que los valores estaban dentro de los de referencia poblacional.

Estos resultados han puesto de manifiesto que el valor de la T3L en los cribados iniciales en pacientes que van a someterse a IT no aporta un valor analíticamente relevante, por lo que consideramos que su uso no se recomienda en este ámbito. Del mismo modo, el valor de T3L tampoco ha aportado información útil en la monitorización de pacientes que no desarrollaron DT. En este último grupo, también se observó que la medición de T4L no fue necesaria en base a un valor normal de TSH. Con estos datos, podemos afirmar que el uso de este tipo de perfiles no aporta un interés significativo en el caso de una población sin presencia de clínica tiroidea.

Por otro lado, y tal y como recomiendan Del Rivero *et. al* (19), en los pocos casos de presentación de tirotoxicosis hallados en nuestra población de estudio, el perfil completo de hormonas tiroideas se ha empleado correctamente.

El total de pacientes asintomáticos monitorizados solamente mediante los valores de TSH recibió un seguimiento que consideramos adecuado. Así pues, podemos afirmar que la solicitud única de TSH en el seguimiento de la función tiroidea en pacientes con estas características podría ser una prueba suficiente para este control tiroideo, tal y como recomienda Illouz *et. al* (4). La medición de las concentraciones de T4L y T3L se emplearía en aquellos casos en los que los valores de TSH se encontrasen fuera de los valores de referencia poblacionales y así discernir en la etiología de la alteración (20-23).

Se observó que a una parte de los pacientes de nuestro grupo se les realizaron solicitudes de hormonas tiroideas una vez finalizada la IT. No consta como una recomendación en este seguimiento según la bibliografía consultada, por lo que consideramos que no es necesario este seguimiento tras el fin de la IT.

Pese a que no existe una norma o recomendaciones consensuadas con respecto a la monitorización de la función tiroidea en estos pacientes, según lo revisado en las guías de las sociedades científicas y las publicaciones más recientes, nuestros resultados coinciden con los publicados. De este modo, una monitorización basada en la solicitud de TSH (T4L y T3L en caso de ser necesario según los valores de TSH y contexto clínico de cada paciente) con periodicidad mensual durante los 6 primeros meses de la IT, con periodicidad de 2-3 meses durante los meses 6-12 de la IT, y una periodicidad anual hasta el fin del tratamiento, supondría un seguimiento seguro en el caso de pacientes que no desarrollan DT durante su tratamiento. Un seguimiento de TSH y T4L cada 3 meses en pacientes que han desarrollado una DT debido a su tratamiento con IT también supone, en nuestra opinión, un perfil seguro para estos pacientes. Una vez finalizada la terapia, consideramos adecuado realizar las determinaciones de TSH recomendadas para la población general (24). Por ello se plantea como estrategia de seguimiento analítico de la función tiroidea en pacientes en tratamiento con ICIs (**Figura 3**).

Finalmente, el análisis de nuestros resultados ha puesto de manifiesto que una adecuada monitorización de hormonas tiroideas en esta población permite un seguimiento seguro y eficiente.

Tabla 1.

Recomendación de monitorización de la función tiroidea en pacientes en tratamiento con ICIs publicadas por las principales sociedades científicas.

Sociedades científicas	Cribado inicial	Seguimiento durante la IT	Seguimiento de los pacientes que presentan DT	Seguimiento tras finalizar la IT
SITC	TSH y T4L	TSH y T4L antes de cada ciclo de IT	<p>Hipotiroidismo: TSH y T4L a las 6-8 semanas de iniciar tratamiento sustitutivo.; TSH y T4L anual tras identificar dosis de mantenimiento.</p> <p>Hipertiroidismo: T4L cada 2 semanas.</p>	N/A
ASCO	TSH y T4L	TSH y T4L cada 4-6 semanas	<p>Hipotiroidismo: TSH cada 6-8 semanas hasta normalizar valores de TSH. Medir T4L para adecuar las dosis; TSH cada 6 semanas.</p> <p>Hipertiroidismo: TSH y T4L cada 2-3 semanas hasta desarrollar hipertiroidismo persistente o hipotiroidismo.</p>	Tras hipotiroidismo: TSH anualmente.
ESMO	TSH y T4L (T3L en casos de sospecha de anormalidad en glándula tiroides con valores normales de T4L).	<p>Anti-CTLA4: TSH y T4L cada ciclo de IT Anti-CTLA4: TSH y T4L cada ciclo de IT durante los 4 primeros ciclos.</p> <p>TSH y T4L cada 4-6 semanas a partir del ciclo 5.</p> <p>Anti-PD-1/Anti-PD-L1: TSH y T4L cada ciclo de IT durante los 3 primeros meses. TSH y T4L cada 2 ciclos a partir del mes 4.</p>	N/A	N/A
SFE	TSH y T4L	TSH y T4L cada ciclo durante los 6 primeros meses; cada 2 meses durante los 6 segundos meses.	<p>Hipotiroidismo: TSH cada 3 meses.</p> <p>Hipertiroidismo: N/A</p>	N/A
		Tras 12 meses: si existen síntomas clínicos de DT.		

Tabla 2.
Resultados de las variables estudiadas en nuestra población.

Variables	Resultados
1. Datos demográficos	
Sexo	% (pacientes)
- Mujeres	23,2% (19)
- Hombres	76,8% (63)
Edad	Años (rango)
	67,51 ± 10,69* (41-87)
2. Tipo de tumor	
Adenocarcinoma de pulmón	64,63%
Carcinoma urotelial de vejiga	8,53%
Carcinoma de mama	4,88%
3. Inmunoterapia	
Nivolumab (monoterapia)	26,83%
Nivolumab+Ipilimumab	4,88%
Atezolizumab (monoterapia)	25,61%
Atezolizumab (combinación) ¹	4,88%
Pembrolizumab (monoterapia)	23,17%
Pembrolizumab (combinación) ²	6,10%
Durvalumab (monoterapia)	10,98%
4. Disfunción tiroidea	
	% (pacientes)
Hipotiroidismo G1 ^Δ	36,36% (4)
Hipotiroidismo G2 ^Δ	36,36% (4)
Tiroiditis silente con evolución a fase de hipotiroidismo	27,27% (3)
Total	13,41% (11)

*La edad se expresó en promedio de años y la desviación estándar. El rango de edad también se expresa en años.

¹Atezolizumab en combinación con inhibidores de la quinasa e inhibidores de la AKT.

²Pembrolizumab en combinación con otros fármacos (compuestos de platino, taxanos, antifolatos antidiaria).^ΔGrado 1 y Grado 2.

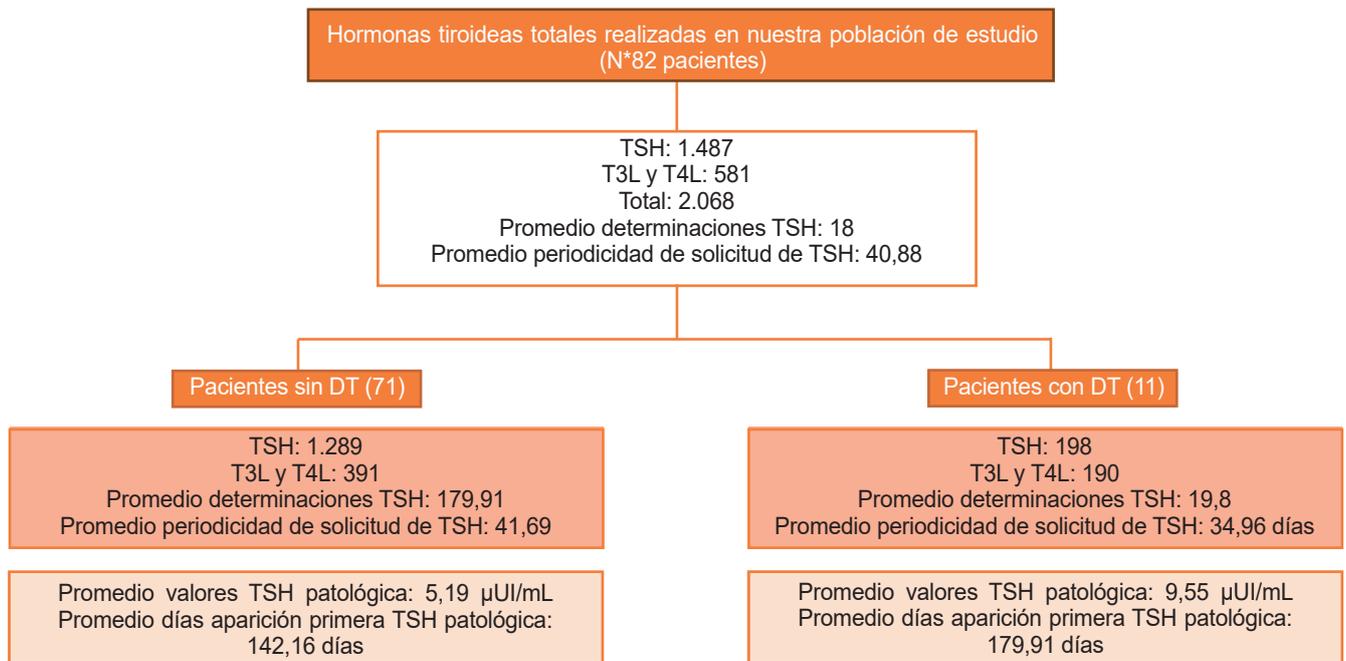


Figura 1. Resultados del conteo de determinaciones de hormonas tiroideas (TSH, T4L, T3L suero) en los pacientes del estudio. Se representan las solicitudes y valores obtenidos en el grupo de pacientes que no padecieron DT (izquierda) y los que sí desarrollaron DT (derecha).

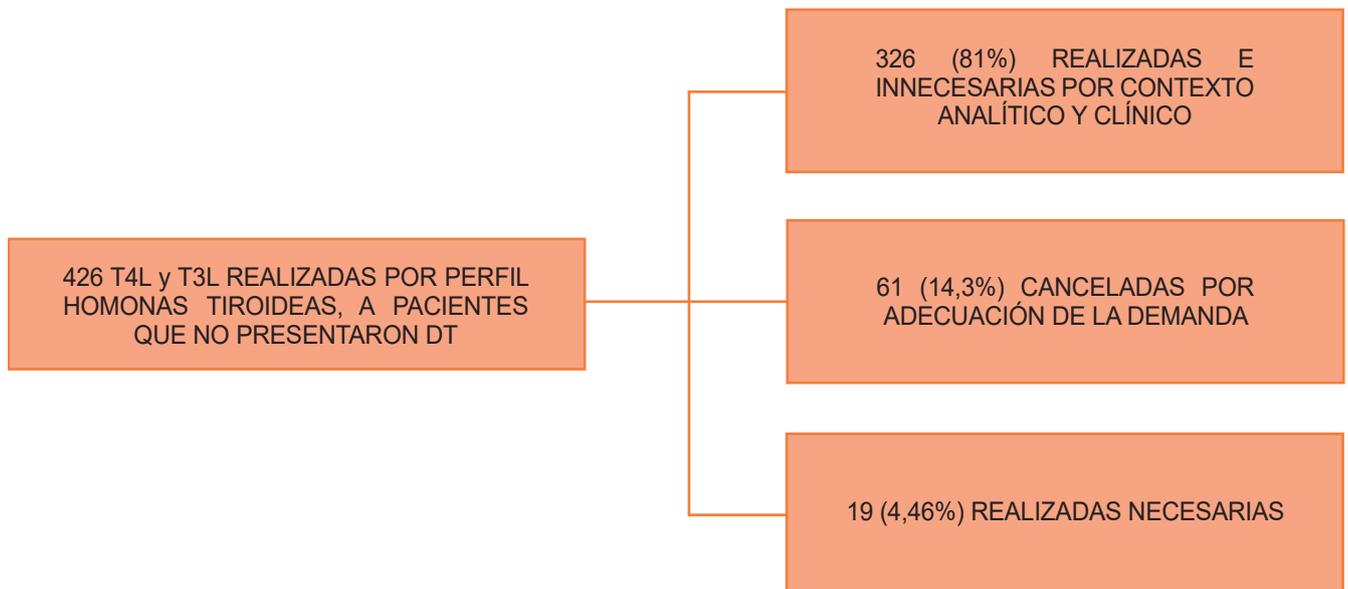


Figura 2. Distribución del número de determinaciones de T4L y T3L realizadas dentro del perfil de hormonas tiroideas en los pacientes que no desarrollaron DT.

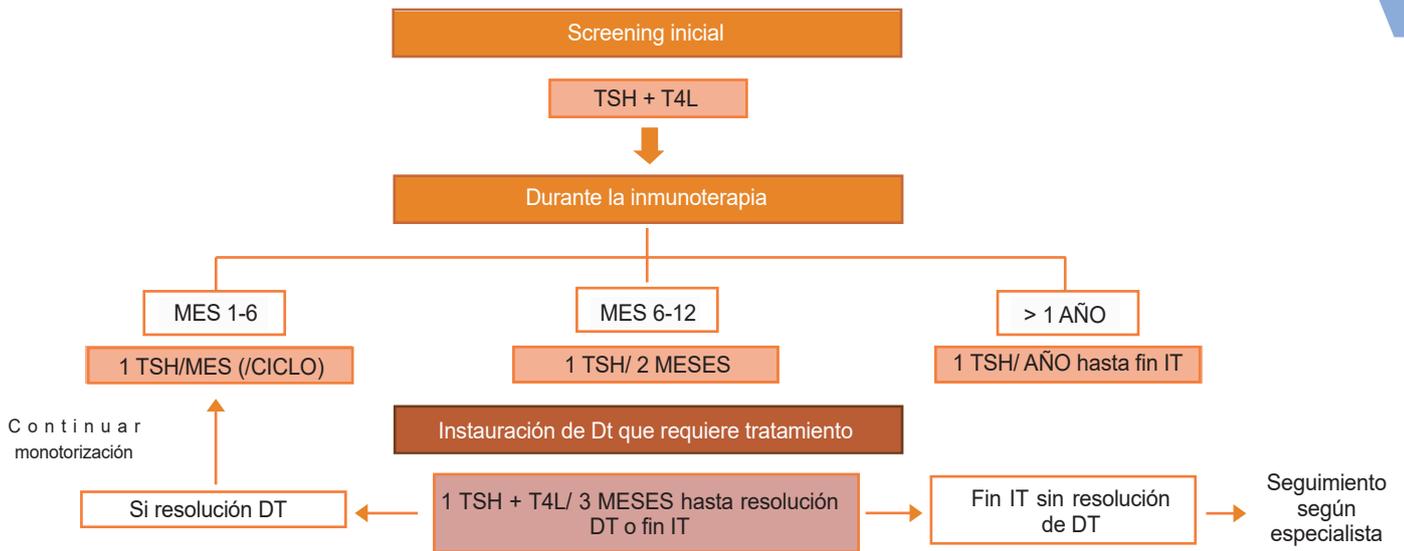


Figura 3.
Propuesta de algoritmo de seguimiento de la función tiroidea en pacientes en tratamiento con ICIs en nuestro centro.

Referencias

1. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:223-49.
2. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, on behalf of the Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* 2016;21(7):804-16.
3. Azar ST, Sabbagh RE, Azar NS, Eid AA. Thyroid dysfunctions due to immune checkpoint inhibitors: A review. *Int J Gen Med.* 2020;13:1003-9.
4. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(5):555-61.
5. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2017;5(1):95.
6. Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Lontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, et al. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2021;6(1):100011.
7. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(4):247-9.
8. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):G1-G18.
9. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev*

- Endocrinol. 2017;13(4):195-207.
10. Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: Essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med.* 2017;6(8):1923-9.
 11. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018;124(6):1111-21.
 12. Chang L, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endoc Rev.* 2019;40(1):17-65.
 13. Scheinfeld EG, Lovazzano S, Ramajo MF. Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2020; 40: 95-104.
 14. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE). May 2009 (Citado el 24 de enero del 2022). Disponible en: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf.
 15. Ley 20/2017, de 28 de diciembre, de tasas. 1870, núm. 38, Lunes 12 de febrero de 2018, páginas 16727 a 16976. (Citado el 24 de enero de 2022). Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es-vc/l/2017/12/28/20>.
 16. Campredon P, Mouly C, Lusque A, Bigay-Game L, Bousquet E, Mazières J, et al. Incidence of thyroid dysfunctions during treatment with nivolumab for non-small cell lung cancer: Retrospective study of 105 patients. *Presse Med.* 2019;48(4): e199-e207.
 17. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
 18. Brilli L, Danielli R, Campanile M, Secchi C, Ciuoli C, Calabrò L, et al. Baseline serum TSH levels predict the absence of thyroid dysfunction in cancer patients treated with immunotherapy. *J Endocrinol Invest.* 2020;44(8):1719-26.
 19. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiezdzinska J, Madan RA, Nieman LK, Gulley JL. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *Oncologist.* 2020;25(4):290-300.
 20. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenga S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(4):325-33.
 21. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017;58:70-6.
 22. Abdayem P, Planchard D. Safety of current immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(6):651-67.
 23. Deligiorgi MV, Panayiotidis MI, Trafalis DT. Endocrine adverse events related with immune checkpoint inhibitors: An update for clinicians. *Immunotherapy.* 2020;12(7):481-510.
 24. Asociación Española de Biopatología Médica, Ad Hoc Comité de Adecuación de la Demanda y Decisiones Inteligentes. *Medicina de Laboratorio. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer 2ª Edición.* Madrid: ARÁN ediciones; 2021.

Avances en citometría de masas y aplicabilidad en patología digital para estudios clínico-traslacionales en oncología

El artículo en su versión original puede encontrarse en : <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2021-0051/html>).

AUTORES

Karina Cereceda¹
Roddy Jorquera¹
Franz Villarroel-Espíndola²

CORRESPONDIENTE AL AUTOR

1. Laboratorio de Medicina Traslacional, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile
2. Laboratorio Medicina Traslacional, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Calle José Manuel Infante n° 805, Providencia, Santiago, 8320000, Región Metropolitana, Chile

Dr. Franz Villarroel-Espíndola
Laboratorio Medicina Traslacional, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Calle José Manuel Infante n° 805, Providencia, Santiago, 8320000, Región Metropolitana, Chile
E-mail: franz.villarroel@falp.org

TÍTULO

Avances en citometría de masas y aplicabilidad en patología digital para estudios clínico-traslacionales en oncología.

PALABRAS CLAVE

Imágenes obtenidas por citometría de masas (IMC); imágenes por haz de iones multiplexados (MIBI); oncología.

RESUMEN

El desarrollo de la citometría de masas y posteriormente su adaptación para el análisis de secciones histológicas ha revolucionado la forma de caracterizar a nivel espacial múltiples componentes de manera simultánea, permitiendo la correlación genotípica y fenotípica de la célula y su entorno durante estudios clínicos-traslacionales. En este trabajo, hemos revisado los hitos más relevantes en el desarrollo, implementación y aplicabilidad del análisis de imágenes de componentes múltiples para el estudio de cáncer y otras dolencias, y enfocado nuestro interés que aquellos autores que utilizan imágenes obtenidas mediante citometría de masas o bien haz de iones. Esta revisión tiene como objetivo que el lector se familiarice con las estrategias técnicas de verificación de la herramienta y las múltiples posibilidades de uso abordadas por diferentes autores, y además, poder proyectar sus propias investigaciones hacia la utilización de imágenes obtenidas por citometría de masas (IMC), o imágenes por haz de iones multiplexados (MIBI) en cualquiera de los campos de investigación biomédica.

Introducción

Muchos esfuerzos se han realizado para integrar las distintas fuentes de información conocida sobre la biología tumoral, desde aspectos genéticos hasta morfológicos [1–4]; sin embargo, éstos aún no han podido integrar los múltiples biomarcadores que han resultado ser prometedores en la estratificación de pacientes o bien como herramienta para la asignación de una terapia en particular, y su posterior correlación con el desenlace clínico esperado.

El microambiente tumoral se entiende como el entorno extracelular y los componentes celulares propios del órgano afectado que rodean

a las células tumorales. Este ambiente consiste de células neoplásicas y no neoplásicas como, fibroblastos, linfocitos, macrófagos y otras células inmunes, así mismo componentes vasculares, y la matriz extracelular propiamente tal, considerando sus fluidos y moléculas disueltas tales como citoquinas secretadas, quimioquinas, metabolitos y vesículas extracelulares [5–7]. Actualmente, existe abundante literatura para sugerir que las células no neoplásicas y que residen en el vecindario tumoral pueden jugar un rol activo en el proceso neoplásico e incluso facilitar la evasión del sistema inmune por parte de la célula tumoral [7]. En cuyo escenario, el microambiente tumoral puede promover procesos de transformación y progresión maligna, metástasis e incluso resistencia a terapias convencionales y emergentes [6, 8].

Con el paso de los años, los problemas de salud en países desarrollados han cambiado, la población ha envejecido y por tanto son cada vez más frecuentes las condiciones crónicas multi-patológicas, así mismo el cáncer.

La investigación basada en la evidencia y los adelantos tecnológicos, han permitido que los centros de salud modernos evolucionen hacia modelos más holísticos en el cuidado de la salud, priorizando la atención centrada en el paciente [9] y promoviendo una estratificación de pacientes basada en mejores estrategias diagnósticas o mejores herramientas predictivas de éxito terapéutico, en particular en pacientes oncológicos.

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), pan-ómica (“pan-omics”, en inglés), es conocida como la integración de datos clínicos con aquellos provenientes de diferentes plataformas analíticas u ómicas [10]. Esta estrategia de integración ha sido identificada como uno de los impulsores clave que moldearán el futuro de la atención en cáncer para el 2030 [11].

La implementación de ciencias “ómicas” en oncología [12, 13], ciencia de datos en registros clínicos electrónicos [14] y más recientemente, la integración de “radiómica”, patología digital, bioinformática e inteligencia artificial [15], entre otros avances tecnológicos en medicina, han permitido que hoy sea posible, la estratificación de poblaciones de pacientes en subpoblaciones que difieren, en la susceptibilidad a una patología o en la respuesta a un tratamiento en particular.

Imágenes de múltiples componentes y espectrometría de masas

Recientemente, avances en el análisis espacial unicelular y multiplexado de tejidos nos permite observar la complejidad de la biología del cáncer con una resolución sin precedentes [16]. Hoy es posible identificar diferentes tipos y estados celulares en un tumor y su ubicación espacial exacta dentro de éste. Todo esto, junto con la biología computacional, permitiría entender de mejor manera la evolución y heterogeneidad tumoral dentro de su microambiente, construir modelos que abarquen la complejidad de los datos panómicos en distintos pacientes con la promesa de perfeccionar el diagnóstico y la terapéutica [11, 17, 18].

La heterogeneidad en las respuestas de los pacientes con cáncer a las inmunoterapias ha hecho evidente que es necesaria una mayor comprensión del microambiente tumoral [19] y las interacciones celulares que los constituyen. Esto representa una oportunidad para el desarrollo de nuevas tecnologías y métodos que permiten obtener datos ómicos e imágenes multiplexadas de muestras de tejido [20] y descubrir potenciales blancos terapéuticos [17, 21, 22].

A todas luces, la continua utilización de la inmunohistoquímica (IHQ) a nivel clínico, junto con diversas herramientas de captura de imágenes disponibles, enfatizan la importancia de la información espacial para una patología digital capaz de rendir a las demandas y necesidades de la investigación clínico-traslacional. En la práctica clínica, el protocolo estándar recomendado para el diagnóstico de muchos tipos de cáncer incluye un examen microscópico de una muestra histopatológica fijada y teñida utilizando métodos inmunohistoquímicos en un portaobjetos [23, 24].

La IHQ convencional, además de mostrar resultados con una alta variabilidad inter-observador [25], posee una limitación técnica importante, ya que sólo permite teñir una sección de tejido con dos o tres marcadores a la vez. Esto implica que el estudio de múltiples biomarcadores generalmente requiera el análisis de múltiples secciones mediante cortes histológicos seriados, algo complejo en biopsias con pequeñas cantidades de material disponible [24]. Además, esta estrategia limita la posibilidad de generar una visión global de un

Tabla 1

Resumen de características de plataformas con tecnologías de detección multiplexada (>10 blancos)

Método/tecnología	Autoría	Tipo de tejido	Analito	Técnica de detección	Multiplexado	Resolución	Ventajas	Debilidades	Descripción
Microscopía de fluorescencia multiplexada (MxIF)	No privada [31]	Tejido FFEP [31]	Proteínas y ARN [32]	Fluorescencia [32]	61 proteínas [31, 32]	Subcelular, ~1 μm [32]	Generación de imágenes multiplexadas [32]	Realineamiento de imágenes obtenidas por cada ronda de adquisición de imágenes [32]	Método de microscopía de fluorescencia multiplexada (MxIF) para la caracterización cuantitativa, unicelular y subcelular de múltiples analitos en tejido FFEP. La inactivación química de los tintes fluorescentes después de cada ronda de adquisición de imágenes en ciclos iterativos de tinción e imagen [31]
Expresión génica unicelular (10X Chromium)	10X Genomics	Tejido FFEP o congeladas [19]	ARN [19]	ADN con código de barras NGS [19]	Decenas de miles de transcritos	Celular [19]	Transcriptoma completo [19]	Sin resolución bidimensional [19], no hay generación de imágenes multiplexadas	Método que combina el análisis de expresión génica unicelular, con la detección de cientos de proteínas de la superficie celular a alta resolución para una citometría multiómica (hoja de producto)
Expresión génica espacial 10X Visium)	10X Genomics	Tejido FFEP o congeladas [19]	ARN [19]	ARN con código de barras fluorescente [19]	Decenas de miles de transcritos	Celular, 55–100 μm [19]	Transcriptoma completo [19] Generación de imágenes multiplexadas	Diferentes tipos celulares pueden ser captados en una región con código de barra [19]. Baja resolución	La tecnología Visium combina el análisis de expresión génica con tinción e imágenes por inmunofluorescencia para obtener una caracterización multiómica dentro de un contexto espacial (hoja de producto)
InsituPlex	Ultivue	Tejido FFEP o congeladas [19]	Proteínas y ARN [20]	ADN con código de barras fluorescente [19]	16 proteínas [20]	Subcelular [19]	Generación de imágenes multiplexadas [19]	No compatible con scanners automatizados de láminas [19]	La tecnología InsituPlex utiliza amplificación y códigos de barras de ADN conjugados con anticuerpos primarios para proporcionar imágenes bidimensionales multiplexadas en portaobjetos completos [19]
Codetección por indexación (CODEX)	Akoya	Tejido FFEP o congeladas [19]	Proteínas [19]	ADN con código de barras fluorescente [19]	50 proteínas [16, 33]	Subcelular ~260 nm [20]	Generación de imágenes multiplexadas [19]	Puede consumir mucho tiempo [19]	Anticuerpos conjugados con secuencias de oligonucleótidos únicas se detectan de forma cíclica mediante extensión secuencial del cebador con nucleótidos marcados con fluorescencia [16]
Perfilamiento digital (DSP)	Nan oSt ring	Tejido FFEP o congeladas [19]	Proteínas y ARN [19,32]	ADN con código de barras y Luz ultra violeta [20, 32]	40 proteínas o más de 90 ARN [16, 32]	Celular, ~10 μm [19, 32]	Transcriptoma completo y alto nivel de automatización [19]	Sin generación de imágenes multiplexadas [19] Consume mucho tiempo y baja resolución [16, 28]	Método que etiqueta anticuerpos o sondas de ARN con oligonucleótidos de ADN fotoescindibles que se liberan y contabilizan después de la exposición ultravioleta en regiones de interés específicas del tejido [10, 16]
Imágenes multiplexadas con haz de iones (MIBI)	IonPath	Tejido FFEP [34]	Proteínas y ARN [32]	Metales Lantánidos y espectrometría de masa [32]	36 proteínas [32, 35]	Subcelular ~200 nm [32]	Generación de imágenes multiplexadas con alta resolución [16]	Costoso y consume mucho tiempo [16]	Método que combina anticuerpos conjugados con isótopos de lantánidos y detección a través de un espectrómetro de masas equipado con una fuente de iones de oxígeno [16, 35]
Imágenes con citometría de masas (IMC)	Fluidigm	Tejido FFEP o congeladas [19]	Proteínas y ARN [32]	Metales Lantánidos y espectrometría de masa [32]	32 proteínas [32]	Subcelular [19], ~ μm [32]	Generación de imágenes multiplexadas [36]	Costoso y consume mucho tiempo [16, 36]	Tecnología que utiliza un láser pulsado para realizar la ablación de una sección de tejido. Anticuerpos conjugados a isótopos de lantánidos se detectan a través de un espectrómetro de masas [16, 37]
Inmunotinción con amplificación de señal por reacción de intercambio (Immuno-SABER)	No privada (BO)	Tejido FFEP o congeladas. Preparaciones celulares [30]	Proteínas [30]	ADN con código de barras fluorescente [30]	10 proteínas [30]	Subcelular ~160 nm combinando Microscopía de expansión [30]	Compatible con varias muestras y plataformas. Generación de imágenes multiplexadas con alta resolución [30]	Dilución de las señales de fluorescencia al combinar con microscopía de expansión [30]	Múltiples anticuerpos primarios con códigos de barras de ADN, se hibridan con ADN monocatenarios generados mediante reacciones de intercambio de cebadores [16].
Slide-seq	No privada (38)	Tejido FFEP o congeladas [38]	ARN [38]	ADN con código de barras NGS [38]	Decenas de miles de transcritos [38]	Celular, ~10 μm [38]	Transcriptoma completo asociado a coordenadas en tejido [16]	Baja resolución	Método que transfiere ARN de las secciones del tejido a una superficie cubierta de perlas con códigos de barras de ADN en posiciones conocidas del portaobjetos, lo que permite inferior ubicación del ARN secuenciado [38].

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; FFEP, tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina.

microambiente inmunológico complejo. Por ejemplo, subtipos de células T CD8 positivas que infiltran el nido tumoral y que presentan niveles funcionales diferenciales (apoptóticas, proliferativas, citotóxicas, de memoria, etc.), o bien identificar la diversidad de poblaciones linfocitarias en una misma región de tejido tales como CD8, CD4, y CD20 [24, 26]. Por otra parte, la expresión de ciertas moléculas, como PD-L1 en la superficie de células tumorales es comúnmente utilizado para la asignación de terapias modernas en múltiples neoplasias [27, 28], y la presencia de infiltrado inflamatorio de tipo linfocítico así como la abundancia de PD-1 en la superficie de las células T CD8 positivas, han sido fuertemente demostradas por predecir la capacidad de respuesta a tratamientos inmuno-oncológicos que bloquean la unión PD-L1 / PD-1 [22]. Todos estos marcadores pueden ser predictivos individualmente o en combinación, y algunos casos ya se plantea la necesidad de considerarlos en su conjunto por el valor pronóstico en varios tipos de cáncer [20, 22].

Diferentes técnicas basadas en IHQ han sido desarrolladas para poder teñir y visualizar un mayor número de moléculas en la misma muestra, éstas técnicas se conocen comúnmente como IHQ multiplexada y si bien en combinación con anticuerpos secundarios unidos a reporteros fluorescentes, han sido un gran aporte al conocimiento, éstas técnicas tienen importantes inconvenientes como la interferencia espectral al usar varios marcadores, la reactividad cruzada entre los anticuerpos, el fotoblanqueo o pérdida de señal fluorescente, y la auto-fluorescencia inherente del tejido [29].

Varios métodos recientes logran una mayor complejidad analítica en la detección de múltiples componentes, pero a menudo con menor sensibilidad, rendimiento o accesibilidad [30]. En la Tabla 1, se presenta un resumen de diferentes tecnologías y procedimientos aplicados mayormente a tejidos fijados y que permiten la obtención de imágenes de componentes múltiples.

Algunos de estos nuevos métodos están basados en inmunofluorescencia cíclica [31], el uso de oligonucleótidos como códigos de barra [19,30,32,33,38,39], espectrometría de masas combinada con técnicas histológicas clásicas y alternativamente, espectrometría de masas dirigida basada en anticuerpos conjugados [34, 37]. Estas nuevas aplicaciones tecnológicas permiten obtener resultados con una mayor resolución fenotípica en comparación a métodos inmunohistoquímicos clásicos. Además, permiten la optimización de la muestra disponible, mediante la detección simultánea de múltiples marcadores utilizando una

misma sección de tejido; e incluso, aumentar la sensibilidad de un método al combinar más de un marcador para un mismo tipo celular específico.

Respecto de las imágenes de citometría de masas, éstas son obtenidas a través de un análisis de tiempo de vuelo de elementos metálicos poco abundantes que han sido conjugados a un anticuerpo específico, de este modo utilizando el principio descrito para la citometría de masas, cada anticuerpo utilizado actúa como detector y reportero simultáneamente [40] (Figura 1).

La detección de múltiples blancos es posible dada la existencia de isótopos estables derivados de la familia de los lantánidos, los cuales son quelados mediante un polímero sintético que contiene los grupos funcionales 1,4,7,10-tetraazaciclododecano -1,4,7,10-tetraacetico (DOTA) o dietileno triamino pentaacetico (DTPA), los cuales se conjugan a la cadena pesada de la Inmunoglobulina G (IgG) a través de grupos sulfhidrilos activados. Cerca de 40 isótopos han sido ampliamente utilizados corriente, los cuales se resuelven con una precisión de una unidad de masa atómica en más del 95% de los casos y para los cuales existe un protocolo de conjugación optimizado [41].

Del punto de vista de la adquisición de las imágenes, la tecnología imágenes obtenidas por citometría de masas (IMC) permite la ablación del tejido o células inmovilizadas sobre un cristal de silicato convencional mediante un pulso de láser de 213 nm y con un foco de 1 Jim de diámetro. La muestra es vaporizada en cada pulso y conducida al detector de masas del citómetro mediante un flujo de plasma de un gas inerte. Cada pulso de láser genera además de la nube de átomos, un set de coordenadas que permiten la reconstrucción del tejido y su asociación con las abundancias de los reporteros en cada evento [40].

Por otro lado, imágenes por haz de iones multi-plexados (MIBI) es otra alternativa que permite la caracterización de secciones histológicas basado en anticuerpos marcados con metales [34]. El principio es muy similar al IMC, con la diferencia en las condiciones de ablación, en ese sentido, el MIBI utiliza un haz de iones de oxígeno en una cámara al vacío, al contrario del sistema IMC que utiliza un láser en una cámara a presión atmosférica. En términos muy generales, ambas tecnologías parecen ser homologables y comparables en resultados de sensibilidad, resolución, complejidad de resultados [42]. Estos métodos, en algunos casos complementados con otras tecnologías como transcriptómica de resolución celular, podrían permitir obtener valiosa

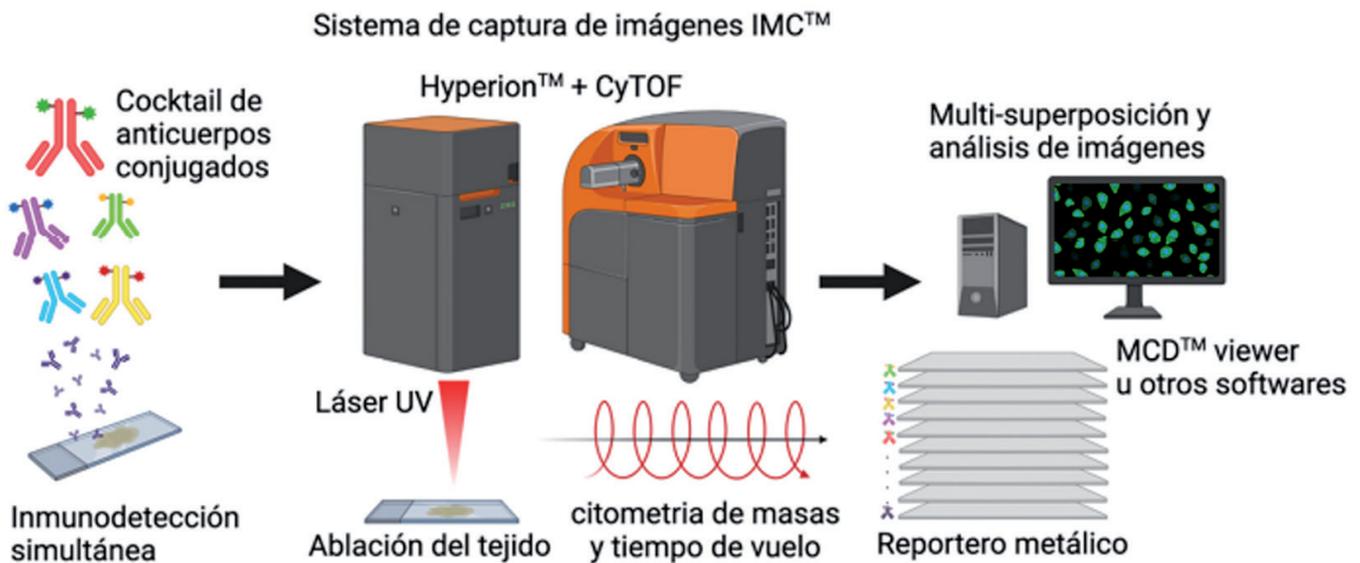


Figura 1

Flujo de trabajo de imágenes obtenidas por citometría de masa (IMC™).

Cortes histológicos de tejidos o células inmobilizadas son inmunodetectados simultáneamente con múltiples anticuerpos conjugados con isotopos diferentes (reporteros). La ablación del tejido mediante pulso de láser ocurre en Hyperion™ y la muestra vaporizada es conducida al detector de masas del citómetro de masas (CyTOF®) mediante un flujo de plasma de gas inerte. Un set de coordenadas permite la reconstrucción del tejido y su asociación con las abundancias de cada reportero. Diferentes herramientas permiten análisis y superposición de señales (imágenes). Figura diseñada por <https://app.biorender.com/>.

información de la complejidad biológica presente en el microambiente tumoral.

En la siguiente sección revisaremos los principales hitos en la evolución tecnológica de la captura de imágenes de múltiples componentes tanto IMC y MIBI, y su aplicación en investigación clínico-traslacional.

Cronología en el análisis de imágenes de componentes múltiples

El análisis de imágenes obtenida mediante espectrometría de masas ha aportado con información suficiente para proponer modelos terapéuticos e incluso diagnósticos que podrían permitir la segregación de pacientes de acuerdo a patrones genotípicos y fenotípicos de la célula tumoral, o bien mediante las características arquitectónica del entorno peritumoral. En la actualidad, diferentes grupos de científicos, académicos y clínicos trabajan con herramientas para segmentación de tejido y tipificación del fenotipo celular en muestras histológicas, tanto al diagnóstico, como al inicio de un tratamiento, e incluso a distintos momentos de la ruta terapéutica del paciente (Tabla 2).

Citometría de masas para histología

En 2014, Giesen y colaboradores reportan la utilidad de la citometría de masa acoplado a tiempo de vuelo (CyTOF) utilizada para el análisis de muestras en suspensión, como herramienta para la recolección de imágenes multipara-métricas utilizando la misma tecnología de CyTOF. Este primer trabajo, se realizó en lesiones malignas de mama y sus respectivos controles no-tumorales, donde cada anticuerpo fue marcado covalentemente al isótopo metálico de detección, permitiendo analizar 32 proteínas individualmente a resolución subcelular. La construcción de una imagen de alta dimensión (high-dimensional image) comprende la superposición de los tiempos de vuelo de cada reportero y los registros de coordenadas del láser de ablación. De esta manera se logra una composición multidimensional y multiparamétrica con resolución espacial suficiente para llevar a cabo estudios de segmentación y fenotipo a nivel de tejido [36]. Previamente los autores evaluaron mediante inmunodetección clásica, la concordancia entre los patrones e intensidades de tinción para cada anticuerpo, así también establecieron las variaciones obtenidas entre anticuerpos conjugados con el metal reportero y aquellos no conjugados.

Tabla 2

Resumen de estudios basados en imágenes multiplexadas mediante reporteros metálicos y citometría de masas.

Tipo de estudio	Primer autor	Patología/tejido de interés	Número de marcadores	Objetivo
Optimización de la técnica	Angelo, Michael [34]	Cáncer de mama	10	Validación de MIBI en muestras de FFEP con aplicación clínica.
	Gerdtsen, Erik [43]; Bath, Izhar [61]; Giesen, Charlotte [37]	Diferentes tipos de tumores	18 a 32	Validación de la técnica IMC para la diferenciación de tipos celulares específicos.
	Martinez-Morilla, Sandra [57]	Melanoma	26	Validación de la plataforma "AQUA" para análisis de IMC Identificación de 10 candidatos a biomarcadores que responden a inmunoterapia. Confirmación de B2M como blanco asociado a supervivencia.
	Schulz, Daniel [45]	Cáncer de mama	3 ARNm, 16 proteínas	Validación de detección simultánea de nucleótidos y proteínas mediante IMC en ensayos de célula individual. Determinación de una alta correlación entre los niveles de ARNm y proteína para HER2 pero no para CK19. CXCL10 se expresa en agrupación en células del estroma y cuya expresión se correlaciona con la presencia de células T.
Caracterización del microambiente tumoral	Guo, Nannan [62]	Tejido intestinal de fetos y adultos	34	Desarrollo y validación de panel de 34 anticuerpos para análisis por IMC de muestras congeladas.
	Carvajal-Hausdorf, Daniel [52]; Rost, Sandra [63]	Cáncer de mama	3 a 18	Caracterización de los niveles y funciones de HER-2 en Cáncer de mama.
	Keren, Leeat [35]; Ptacek, Jason [60]	Diferentes tipos de tumores	15 a 36	Expresión y localización de diversas proteínas inmuno reguladoras en diferentes tipos de tumores
	Ijsselstein, Marieke E [47]	Cáncer colorectal	40	Descripción de panel de anticuerpos para monitoreo del microambiente inmune del tumor mediante IMC.
Misceláneo patología digital	Li, Ran [64]	Carcinoma de células escamosas (pulmón)	21	Infiltración en el tumor de células T CD45RO+CD8+. Descripción de una nueva población de células T CD3-CD4+ en el microambiente inmune tumoral (TIME).
	Singh, Nikhil [49]	Riñón	23	Desarrollo de un Atlas de marcadores de tejido de riñón. Identificación de posibles nuevos tipos celulares que permiten diferenciación de tejido normal y anormal.
	Theil, Diethilde [48]	Nódulos linfoides de monos cynomolgus	11	Caracterización de subpoblaciones linfocitarias. Tratamiento con ofatumumab genera una población rara de células T que son CD3+, CD8+, CD20+, localizada en la periferia de folículos de células B.
	Wang, Chong [65]	Pulmón, intestino, bazo, hígado y riñón de pacientes fallecidos de COVID-19	23	Infiltración de macrófagos CD11b+y células dendríticas CD11c+ en pulmones e intestinos. Altos niveles de de IL-10 en pulmones e intestinos; Sobreproducción de TNF- α en pulmón, intestino, riñón y bazo.

B2M, beta2-microglobulina; CK19, citoqueratina 19; FFEP, fijados en formalina y embebidos en parafina.

En general, se observó un rango entre 2-27% de variabilidad en la señal, pero no en el patrón de la marca, esta diferencia fue atribuida a las variaciones propias de tinciones histológicas en secciones seriadas no idénticas [37]. Mediante análisis computacional y bioinformático, las imágenes obtenidas por citometría de masas (IMC) probaron ser altamente sensibles, reproducibles y análogas a las obtenidas por herramientas clásicas de inmunohistoquímica, inmunocitoquímica e inmunofluorescencia, e incluso permiten distinguir estructuras y características celulares individuales y del tejido completo.

El uso de IMC para el análisis de células individuales tuvo su revolución con el trabajo de Gerdtsen y colaboradores [43], quienes integraron al análisis de célula única de alta definición (HD-SCA) [44] junto con las imágenes procedentes de la citometría de masas, permitiendo el análisis morfológicos y fenotípico de células raras únicas, de células tumorales circulantes e incluso células tumorales diseminadas y enfermedad mínima residual. Mediante líneas celulares derivadas de cánceres humanos (LNCap en próstata y MDA-MB-231 en mama), los autores establecieron las condiciones de sensibilidad, especificidad y linealidad de las detecciones de estas fracciones celulares dentro de una matriz de sangre humana entera. La identificación de la célula tumoral dentro del extendido leucocitario, se realiza mediante tinción fluorescente con CD45 y Citoqueratina, y posteriormente se realiza el mar-caje con los metales reporteros y la batería de anticuerpos establecida. Basado en las coordenadas de localización espacial tomadas previamente, los autores realizaron capturas de imágenes en una región de interés de 400 x 400 μm y una resolución de 1 μm^2 por pulso de laser de 200 Hz. Sin la necesidad de un panel de anticuerpos muy extenso, la calidad de imagen obtenida por IMC permitió a los autores, individualizar células neoplásicas en una abundancia relativa de 1 por cada 10.000 células sanguíneas nucleadas. Es relevante destacar que las condiciones de señal versus ruido y límite de detección establecidos por los autores, les permitió reanalizar muestras históricas y comparar con hallazgos previamente reportados con un alto nivel de concordancia [43].

La versatilidad de los reporteros para IMC permitió que esta herramienta, haya sido utilizada para la detección de oligonucleótidos y ácidos nucleicos. Ya previamente se podían evaluar componentes nucleares a través de moléculas intercalantes del ADN o bien, la detección de alguna histona; sin embargo, los resultados de Schulz y colaboradores [45] plantean la posibilidad de estudiar de manera

simultánea los niveles de ARN mensajeros (ARNm) y proteínas en muestras histológicas. La principal innovación de estos autores fue la modificación sobre el protocolo de RNAscope® [46] para hibridación *in situ*, reemplazando la sonda de detección por un oligonucleótido conjugado con un metal reportero para IMC.

Para la validación de la nueva aplicación, se consideró concordancias entre hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y la señal procedente del reportero metálico de la sonda, considerando la detección de los ARNm de genes de expresión constitutiva (POLR2A, PPIB y UBC) en células HeLa embebidas en parafina. La correlación entre métodos de detección estuvo entre 0,89 y 0,8 [45].

En términos muy generales, la verificación de poder realizar el análisis simultáneo de ácidos nucleicos y proteínas, se realizó en 70 casos de cáncer de mama considerando 16 blancos proteicos y 3 blancos de ARN. Para ello, se evaluó la correlación entre la abundancia de proteínas y ARN mensajeros para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y citoqueratina 19 (CK19); sin embargo, los resultados no fueron concluyentes, pudiendo ser atribuido a algún mecanismo regulatorio no abordado en el diseño del experimento. De todos modos, la estrategia reportada permite la detección de ARNm y proteínas simultáneamente, permitiendo una caracterización detallada a nivel celular, fenotípico y funcional de células únicas en tejidos FFEP mediante IMC.

Finalmente, del punto de vista metodológico, varios autores han compartido generosamente sus experiencias y publicado sus resultados. Recientemente, un artículo resume las condiciones de tinción y manejo de anticuerpos para un panel de 40 biomarcadores, enfatizando que las características de la recuperación antigénica como elemento a considerar. Los autores comparan el pH del tampón de recuperación en condiciones estándar de temperatura y presión, indicando que para los anticuerpos seleccionados, el pH bajo (10 mM Citrato pH=6) tendría un efecto favorable respecto de utilizar un pH alto (10 mM Tris/1 mM EDTA pH=9), basado en resultados de IHQ individuales y detección con DAB. Después de evaluar 65 anticuerpos, el aporte de Ijsselsteijn y colaboradores [47] corresponde a una selección de 40 anticuerpos mono clonales, sus conjugados, sus condiciones de incubación y diluciones de trabajo. Desafortunadamente no se indican las concentraciones de cada uno de los stocks, no siendo posible homologar condiciones. No obstante, lo didáctico y explicativo del artículo, hace

de éste, una pieza relevante al momento de diseñar un protocolo de IHQ para IMC.

MIBI, el nuevo en el barrio

Dentro de las herramientas para obtención de imágenes mediante espectrometría de masa, la herramienta diseñada por Angelo y colaboradores [34] y mejorada posteriormente con el acoplamiento al análisis de tiempo de vuelo (TOF) [35], ha demostrado ser altamente reproducible y fiable para el análisis de muestras histológicas frescas y embebidas en parafina. Las primeras experiencias en imágenes por haz de iones multiplexados (MIBI, multiplexed ion beam imaging) fueron generadas a partir de células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP), las cuales fueron marcadas en suspensión utilizando marcadores de superficie clásicos, tales como CD3, CD4, y CD8 para linfocitos T, CD14 principalmente para monocitos, CD19 para linfocitos B, y como marcadores genéricos de células inmunes CD45 y HLA-DR. Dos fracciones idénticas fueron generadas, una fracción celular fue embebida en silicona para su análisis por MIBI, y otra fue procesada para citometría de masas. El análisis mostró para ambas herramientas, una alta correlación en las intensidades de señal y recuento absoluto de elementos detectados para cada categoría, observando un rango dinámico de hasta 10.000 cuentas para el MIBI, y una varianza menor al 1% entre la citometría de masa y el análisis de imagen. Además, basado en la estrategia de tinción, MIBI permitiría el análisis de células aisladas y/o crecidas en suspensión sin necesidad de realizar un frotis o impronta, pudiendo ser estas células centrifugadas y embebidas en silicona u otro sustrato compatible. En ese contexto, tejidos FFEP han sido también analizados mediante MIBI, para ello, muestras de 5µm de espesor han sido marcadas directamente con combinaciones de 10 anticuerpos [34] inicialmente, y luego aumentado hasta 40 [35].

Cabe señalar que los resultados de análisis histológicos realizados sobre imágenes obtenidas mediante MIBI fueron congruentes con herramientas clásicas de IHQ. Angelo [34] probó que la modificación química del anticuerpo primario no altera su especificidad, generando señales en intensidad y ruido de fondo comparables a una tinción cromogénica. Por otro lado, el análisis automatizado y cuantitativo de imágenes mediante herramientas bioinformáticas resultó ser compatible, e incluso existiría una alta concordancia con herramienta

actualmente disponibles y validadas para uso diagnóstico (por ejemplo QIA, quantitative image analysis FDA-approved, en inglés), alcanzando una puntuación de H (H score) de 1,06.

De acuerdo a diferentes investigadores, las ventajas de MIBI son múltiples cuando se compara con una técnica de IHQ convencional. 1) más sensibilidad y mejor rango dinámico analítico, aumentando entre 100 y 1000 veces la razón señal versus ruido comparado contra una tinción de fluorescencia y una tinción cromogénica, respectivamente. 2) más especificidad, si bien depende del anticuerpo primario usado, gracias a la alta resolución analítica dada por el análisis de masa (fracción de Dalton) no se observa una superposición espectral entre reporteros adyacentes y la multiplicidad de dianas detectables. 3) un mejor aprovechamiento del material biológico escaso, los reporteros son altamente estables en el tiempo y las características de MIBI, las muestras pueden ser escaneadas en múltiples oportunidades con distintos niveles de resolución (entre 260 nm y 1µm).

Más recientemente, MIBI ha demostrado ser útil en el estudio de cáncer de mama triple negativo con un extensivo panel de 36 blancos proteicos, permitiendo establecer que ciertas características fenotípicas de la célula están relacionados con la arquitectura del tejido, y su entorno adyacente [35]. Así los autores describen una heterogénea distribución de células PD-L1 positivas, tanto tumorales como no tumorales, la cual sería inter- e intra- pacientes, y además observaron una alta abundancia de células tumorales HLA-DR positivas en los márgenes del tumor y el estroma, lo cual estaría vinculada con mayor supervivencia [35].

Aplicaciones innovadoras

Modelos no-humanos

IMC parece ser más versátil de lo pensado, y ha sido empleada no sólo en tejido humano, sino también en tejido animal. Considerando todas las recomendaciones de validación de anticuerpos y condiciones de inmunodetección discutidas antes, Theil y colaboradores [48] establecieron un panel de 9 anticuerpos para la caracterización de los subgrupos linfocitarios en sangre y en tejido linfoide en monos *Cynomolgus* sometidos a regímenes de Ofatumu-mab a dosis equivalentes a las utilizadas en humanos [48]. Es meritorio reconocer la plasticidad de esta técnica y como lentamente se va insertando en estudios con mayor

impacto en la salud humana. Ofatumumab es el primer anticuerpo monoclonal humano anti-CD20 en fase 3 de estudio clínicos para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Fisiopatología renal

La necesidad de recrear la complejidad del tejido humano, normal y patológico, está aún vigente, y las iniciativas en esa dirección han ido aumentando significativamente. Singh y colaboradores [49] mediante un set de 23 anticuerpos y con una muy alta resolución, describió un atlas bidimensional del riñón humano, desde corteza a médula, y dada la sensibilidad, especificidad y multiplicidad de señales en el análisis, los autores fueron capaces de describir en detalle estructuras tubulares intermedias, no previamente estudiadas a ese detalle [49]. Adicionalmente, este atlas consideró el análisis de tejido patológico, y enfatizó en las poblaciones de células inmunes infiltrantes en condiciones de trasplante renal y nefritis. La validación de anticuerpos y protocolos fueron compartidos en la página web (Re) Building a Kidney (<https://www.rebuildingakidney.org/>) [50].

HER2 y trastuzumab

Del punto de vista de la investigación del cáncer, IMC y otras tecnologías han aportado tremendamente al desarrollo de conocimiento, y quizás más al desarrollo de bio-marcadores. Actualmente, trastuzumab es un anticuerpo terapéutico ampliamente utilizado en cáncer de mama, y cuyo punto de unión se ubica en el dominio extracelular de HER2 [51]. Una de las ventajas de IMC es que permite evaluar un mismo marcador desde dos perspectivas, de este modo [52], incluyó dos anticuerpos anti-HER2 en un mismo panel, cuyas especificidades están orientadas hacia un epítipo en el dominio extracelular (ECD) y otro epítipo hacia el dominio intracelular (ICD). Tras evaluar retrospectivamente biopsias de cáncer de mama, los casos que recurrieron después de adyuvancia con trastuzumab fueron aquellos con índices de positividad reducidos para HER2 ECD. Clínicamente, una razón ECD/ICD aumentada tendría una correlación con un tiempo libre de recurrencia mayor a 5 años, y una abundancia significativa de linfocitos citotóxicos CD8 positivos en la vecindad del tumor. Si bien los autores consideraron otros 16 anticuerpos en su estudio, ciertamente, la validación ortogonal entregada por Carvajal-Hausdorf y colaboradores, y la evidencia previamente reportada por el mismo grupo sobre el rol de los dominios de HER2 permiten sugerir

que una inmuno detección convencional para uno o dos marcadores simultáneos gana valor, después de haber descartado aquellas otras variables con menor significancia.

Estrategias de análisis

Respecto de las estrategias de análisis de imágenes, previamente la mayor parte de los autores han utilizado las herramientas de MCD™ viewer de Fluidigm [53], aplicación que permite identificar los niveles detectados por cada metal reportero además de su ubicación geográfica en el tejido; sin embargo, los principales análisis primarios y secundarios han sido desarrollados a través de las herramientas descritas por el grupo del Dr. Bernd Bodenmiller de la Universidad de Zurich en Suiza [54-56]. Estas aplicaciones están disponibles de manera abierta, y permiten además de cuantificar la señal, segmentarla en áreas de tejido, conferir atributos y definir el fenotipo celular para un análisis de multiparamétrico adecuado.

Recientemente, el grupo de David Rimm de la Universidad de Yale en EE.UU., reportó el uso de AQUA™ (Navigate BioPharma Inc) para el análisis primario de imágenes colectados mediante IMC [57]. Este software ha sido ampliamente utilizado por este grupo para el análisis cuantitativo de fluorescencia en contexto de máscaras de segmentación asociado a píxeles [58,59]. En el trabajo de Martínez-Morilla y colaboradores se desarrolló en lesiones de melanoma maligno, donde el software AQUA toma los píxeles de las áreas reactivas para el Intercalador de ADN (M91/193) y para HMB45+S100 para la construcción de las máscaras para tejido y tumor, respectivamente. De manera similar, el perfilamiento digital del tejido y otras células ocurre basado en la densidad de píxeles con cuentas para cada uno de los reporteros. Esta simplificación en el análisis permitió a los autores establecer a partir de un panel con 26 anticuerpos, un número de 12 marcadores con significativa asociación con sobrevida libre progresión, y de 7 anticuerpos relacionados con sobrevida global. Luego de una validación mediante análisis de RNA mensajeros y detección fluorescente simple, beta-2-microglobulina resultó un prometedor biomarcador relacionado con sobrevida en casos de melanoma metastásico e inmunoterapia [57].

En la actualidad, otros actores privados han ido contribuyendo en el desarrollo de herramientas informáticas más amigables con el usuario, tales como Indica labs (HALO®) y Visiopharm®.

Herramienta	Usode tejido		Blancos posibles		Reporteros	
	Ventaja	Desventaja	Ventaja	Desventaja	Ventaja	Desventaja
Inmunohistoquímica clásica	Preserva la lámina para múltiples lecturas	Múltiples láminas en estudios complejos	1 a 2 blancos (más contraste nuclear). El marcador puede ser analizado por múltiples observadores	Restringido número de combinaciones, tanto por método de detección como por localización de la marca	Mayormente depósitos cromogénicos insolubles y estables en el tiempo	Limitado número de opciones (enzimas, conjugados y cromógenos)
Immunodetección fluorescente multiplexada	Menor número de láminas en estudios complejos	Láminas pueden ser preservadas para segundas lecturas	Hasta 9 blancos según plataforma. Permite múltiples señales en localizaciones similares	Requiere validación exhaustiva y costosa	Múltiples combinaciones según proveedor. Permite uso de amplificadores de señal	Riesgo de fotoblanqueo y superposición espectral de señales fluorescentes cercanas
Immunodetección multiplexada tipo IMC	Menor número de láminas en estudios complejos	Destructión del tejido. Mayormente no permite segundas lecturas	Hasta 60 blancos según plataforma. Permite múltiples señales en localizaciones similares	Requiere validación exhaustiva y costosa	Múltiples combinaciones según proveedor. Limitado riesgo de superposición de reporteros	Accesible comercialmente o por preparación propia. Reactivo muy costoso. Limitado uso de amplificadores de señal

Figura 2.

Distribución del número de determinaciones de T4L y T3L realizadas dentro del perfil de hormonas tiroideas en los pacientes que no desarrollaron DT.

Validación de múltiples componentes

Recientemente, se evaluó la capacidad de MIBI para analizar múltiples tipos de tumores sólidos, en su mayoría no relacionados del punto de vista del órgano o el tejido lesionado. El estudio consideró 15 neoplasias, incluyendo adenocarcinomas, carcinomas escamosos y neoplasias hematológicas [60]. De la misma manera que sus precedentes, los autores evaluaron la especificidad y sensibilidad de sus anticuerpos mediante IHQ, considerando controles de positividad y negatividad endógenos dentro de la misma sección de tejido analizado. Un panel con 15 anticuerpos fue utilizado para inmunodetectar secciones de 1 mm de tejido, y la captura de imágenes se realizó en campos ópticos de 0.25 mm² (0.5 um por pixel). Un mérito de este trabajo, fue incluir una herramienta estadística simple de tipo "dejar uno fuera" (leave-one-out, LOO) para la verificación de las señales obtenidas y la no contaminación entre reporteros cercanos. Los autores realizaron múltiples tinciones excluyendo uno a uno cada anticuerpo del panel principal, de ese modo compararon los resultados obtenidos entre el panel completo (15 anticuerpos) y sucesivos paneles dejando uno de los anticuerpos fuera (14 anticuerpos). Tras 8 paneles de comparación, se realizaron análisis de regresión lineal con una correlación R²=0.99-1.00, indicando que no existía interferencia entre fuentes de señal. Bajo esa premisa,

los autores realizaron análisis de segmentación tisular y fenotipo celular en cada uno de las neoplasias seleccionadas, confirmando la alta heterogeneidad del componente inmune infiltrante, tanto en abundancia y distribución que se observa entre tipos tumorales y entre individuos con un mismo tipo de lesión [60].

Conclusiones

Considerando las similitudes entre la tecnología de IMC (incluyendo MIBI) y la inmunohistoquímica clásica, así también, los fundamentos de las detecciones multiplexadas, es necesario reconocer las ventajas y desventajas genéricas que éstos pueden presentar, y que serán determinantes al momento de su implementación y uso (Tabla 3).

No obstante, tanto IMC como MIBI, son herramientas que permiten la colección de imágenes complejas con resolución espacial y la cuantificación de múltiples componentes de manera simultánea. Destacable es que ambas estrategias son comparables con técnicas histológicas clásicas en términos de especificidad y sensibilidad. Del punto de vista de cuantificación, precisión y reproducibilidad, tanto IMC y MIBI han probado ser comparables y robustos en distintas matrices y distintos blancos de análisis, no siendo una dificultad la complejidad o simpleza del panel

de anticuerpos, salvo por respetar la individualidad de cada reportero.

Perspectivas

La comprensión de los procesos fisiológicos en condiciones normales y patológicas requiere disponer de una visión general en la abundancia de biomarcadores, así como su distribución en el espacio. En condiciones patológicas complejas como las neoplasias, la correlación entre genotipo y fenotipo de los distintos componentes celulares y su entorno son vitales para la asignación de terapias, medición de beneficio, e incluso mitigar fracasos terapéuticos. La captura de imágenes de componentes múltiples a través de IHC, MIBI u otra herramienta ha sido ampliamente validada y verificada por diferentes investigadores, resaltando siempre la necesidad de recurrir a una técnica de referencia para anticipar desviaciones. Esta revisión pretende entregar al lector una visión panorámica de las alternativas que puede implementar en su investigación, disponiendo de literatura seleccionada para reducir la curva de aprendizaje y obtención de resultados.

Financiación del proyecto: Este trabajo fue financiado por Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez (FALP-LMT-2021).

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

- Coudray N, Tsirigos A. Deep learning links histology, molecular signatures and prognosis in cancer. *Nat Canc* 2020;1:755-7.
- Fu Y, Jung AW, Torne RV, Gonzalez S, Vohringer H, Shmatko A, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. *Nat Canc* 2020;1: 800-10.
- Kather JN, Heijl LR, Grabsch HI, Loeffler C, Echle A, Muti HS, et al. Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations. *Nat Canc* 2020;1:789-99.
- Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. Multi-omics data integration, interpretation, and its application. *Bioinf Biol Insights* 2020;14:1177932219899051.
- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987-9.
- Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock F. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 1441-54.
- Fridman WH, Pagés F, Sautés-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Canc* 2012;12:298-306.
- Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Canc* 2019;19:133-50.
- Gabutti I, Mascia D, Cicchetti A. Exploring "patient-centered" hospitals: a systematic review to understand change. *BMC Health Serv Res* 2017;17:364.A.
- Li G, Bankhead P, Dunne PD, O'Reilly PG, James JA, Salto-Tellez M, et al. Embracing an integrative approach to tissue biomarker research in cancer: perspectives and lessons learned. *Briefings Bioinf* 2017;18: 634-46.
- Yu P, Artz D, Warner J. Electronic health records (EHRs): supporting ASCO's vision of cancer care. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2014; 34:225-31.
- Yu K-H, Snyder M. Omics profiling in precision oncology*. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15:2525-36.
- Mullish BH, Osborne LS, Marchesi JR, McDonald JA. The implementation of omics technologies in cancer microbiome research. *Ecancermedicalscience* 2018;12:864.
- Pendergrass SA, Crawford DC. Using electronic health records to generate phenotypes for research. *Curr Protoc Hum Genet* 2019; 100:e80.
- Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, Karnes JH, Varga O, Hedensted S, et al. From big data to precision medicine. *Front Med* 2019;6:34.
- de Vries NL, Mahfouz A, Koning F, de Miranda NFCC. Unraveling the complexity of the cancer microenvironment with multidimensional genomic and cytometric technologies. *Front Oncol* 2020;10:1254.
- Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Oberdoerffer P, Nawy T, Hupalowska A, Rood JE, et al. The human tumor atlas network: charting tumor transitions across space and time at single-cell resolution. *Cell* 2020;181:236-49.
- Love-Koh J, Peel A, Rejon-Parrilla JC, Ennis K, Lovett R, Manca A, et al. The future of precision medicine: potential impacts for health technology assessment. *Pharmacoeconomics* 2018;36:1439-51.
- Sadeghi Rad H, Bazaz SR, Monkman J, Ebrahimi Warkiani M, Rezaei N, O'Byrne K, et al. The evolving landscape of predictive biomarkers in immuno-oncology with a focus on spatial technologies. *Clin Transl Immunol* 2020;9:e1215.

20. Tan WCC, Nerurkar SN, Cai HY, Ng HHM, Wu D, Wee YTF, et al. Overview of multiplex immunohistochemistry/ immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. *Canc Commun* 2020;40:135-53.
21. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24:541-50.
22. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:197-218.
23. Spanhol FA, Oliveira LS, Petitjean C, Heutte L. A dataset for breast cancer histopathological image classification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016;63:1455-62.
24. Van Herck Y, Antoranza A, Andhari MD, Milli G, Bechter O, DeSmet F, et al. Multiplexed immunohistochemistry and digital pathology as the foundation for next-generation pathology in melanoma: methodological comparison and future clinical applications. *Front Oncol* 2021;11:1012.
25. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, et al. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss working group of breast- and gynecopathologists. *PloS One* 2012;7:e37379.
26. Mazzaschi G, Madeddu D, Falco A, Bocchialini G, Goldoni M, Sogni F, et al. Low PD-1 expression in cytotoxic CD8 tumor-infiltrating lymphocytes confers an immune-privileged tissue microenvironment in NSCLC with a prognostic and predictive value. *Clin Canc Res* 2018;24:407 LP-419.
27. Lu S, Stein JE, Rimm DL, Wang DW, Bell JM, Johnson DB, et al. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5:1195-204.
28. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:703-15.
29. Dixon AR, Bathany C, Tsuei M, White J, Barald KF, Takayama S. Recent developments in multiplexing techniques for immunohistochemistry. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:1171-86.
30. Saka SK, Wang Y, Kishi JY, Zhu A, Zeng Y, Xie W, et al. Immuno-SABER enables highly multiplexed and amplified protein imaging in tissues. *Nat Biotechnol* 2019;37:1080-90.
31. Gerdes MJ, Sevinsky CJ, Sood A, Adak S, Bello MO, Bordwell A, et al. Highly multiplexed single-cell analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded cancer tissue. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 2013;110:11982 LP-11987.
32. Decalf J, Albert ML, Ziai J. New tools for pathology: a user's review of a highly multiplexed method for in situ analysis of protein and RNA expression in tissue. *J Pathol* 2019;247:650-61.
33. Goltsev Y, Samusik N, Kennedy-Darling J, Bhate S, Hale M, Vazquez G, et al. Deep profiling of mouse splenic architecture with CODEX multiplexed imaging. *Cell* 2018;174:968-81.e15.
34. Angelo M, Bendall SC, Finck R, Hale MB, Hitzman C, Borowsky AD, et al. Multiplexed ion beam imaging of human breast tumors. *Nat Med* 2014;20:436-42.
35. Keren L, Bosse M, Thompson S, Risom T, Vijayaragavan K, McCaffrey E, et al. MIBI-TOF: a multiplexed imaging platform relates cellular phenotypes and tissue structure. *Sci Adv* 2019;5: eaax5851.
36. Naderi-Azad S, Croitoru D, Khalili S, Eder L, Piguet V. Research techniques made simple: experimental methodology for imaging mass cytometry. *J Invest Dermatol* 2021;141:467-73.e1.
37. Giesen C, Wang HAO, Schapiro D, Zivanovic N, Jacobs A, Hattendorf B, et al. Highly multiplexed imaging of tumor tissues with subcellular resolution by mass cytometry. *Nat Methods* 2014;11:417-22.
38. Rodrigues SG, Stickels RR, Goeva A, Martin CA, Murray E, Vanderburg CR, et al. Slide-seq: a scalable technology for measuring genome-wide expression at high spatial resolution. *Science (80-)* 2019;363:1463 LP-1467.
39. Merritt CR, Ong GT, Church SE, Barker K, Danaher P, Geiss G, et al. Multiplex digital spatial profiling of proteins and RNA in fixed tissue. *Nat Biotechnol* 2020;38:586-99.
40. Chang Q, Ornatsky OI, Siddiqui I, Loboda A, Baranov VI, Hedley DW. Imaging mass cytometry. *Cytometry* 2017;91:160-9.
41. Hartmann FJ, Simonds EF, Vivanco N, Bruce T, Borges L, Nolan GP, et al. Scalable conjugation and characterization of immunoglobulins with stable mass isotope reporters for single-cell mass cytometry analysis. In: McGuire HM, Ashhurst TM, editors. *Mass cytometry: methods and protocols*. New York, NY: Springer New York; 2019:55-81 pp.
42. Bodenmiller B. Multiplexed epitope-based tissue imaging for discovery and healthcare applications. *Cell Syst* 2016;2:225-38.
43. Gerdtsen E, Pore M, Thiele J-A, Gerdtsen AS, Malihi PD, Nevarez R, et al. Multiplex protein detection on circulating tumor cells from liquid biopsies using imaging mass cytometry. *Converg Sci Phys Oncol* 2018;4. <https://doi.org/10.1088/2057-1739/aaa013>.

44. Marrinucci D, Bethel K, Kolatkar A, Luttgen MS, Malchiodi M, Baehring F, et al. Fluid biopsy in patients with metastatic prostate, pancreatic and breast cancers. *Phys Biol* 2012;9:16003.
45. Schulz D, Zanotelli VRT, Fischer JR, Schapiro D, Engler S, Lun X-K, et al. Simultaneous multiplexed imaging of mRNA and proteins with subcellular resolution in breast cancer tissue samples by mass cytometry. *Cell Syst* 2018;6:531.
46. Wang F, Flanagan J, Su N, Wang L-C, Bui S, Nielson A, et al. RNAscope: a novel in situ RNA analysis platform for formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *J Mol Diagn* 2012;14:22-9.
47. Ijsselsteijn ME, van der Breggen R, Farina Sarasqueta A, Koning F, de Miranda NFCC. A 40-marker panel for high dimensional characterization of cancer immune microenvironments by imaging mass cytometry. *Front Immunol* 2019;10:2534.
48. Theil D, Smith P, Huck C, Gilbert Y, Kakarieka A, Leppert D, et al. Imaging mass cytometry and single-cell genomics reveal differential depletion and repletion of B-cell populations following Ofatumumab treatment in Cynomolgus monkeys. *Front Immunol* 2019;10:1340.
49. Singh N, Avigan ZM, Kliegel JA, Shuch BM, Montgomery RR, Moeckel GW, et al. Development of a 2-dimensional atlas of the human kidney with imaging mass cytometry. *JCI insight* 2019;4:e129477.
50. Oxburgh L, Carroll TJ, Cleaver O, Gossett DR, Hoshizaki DK, Hubbell JA, et al. (Re)Building a kidney. *J Am Soc Nephrol* 2017;28: 1370 LP-1378.
51. Nahta R. Molecular mechanisms of trastuzumab-based treatment in HER2-overexpressing breast cancer. *ISRN Oncol* 2012;2012:428062.
52. Carvajal-Hausdorf DE, Patsenker J, Stanton KP, Villarroel-Espindola F, Esch A, Montgomery RR, et al. Multiplexed (18-plex) measurement of signaling targets and cytotoxic T cells in trastuzumab-treated patients using imaging mass cytometry. *Clin Canc Res* 2019;25:3054 LP-3062.
53. MCD Viewer Software. Imaging mass cytometry. Fluidigm Company Website. Fluidigm. Disponible en: <https://www.fluidigm.com/>.
54. MCD Viewer Software. Imaging mass cytometry and mass cytometry platform. Fluidigm Company Website. Fluidigm. Disponible en: https://www.imc.unibe.ch/technologies/hyperion/data_analysis/.
55. Schapiro D, Jackson HW, Raghuraman S, Fischer JR, Zanotelli VRT, Schulz D, et al. histoCAT: analysis of cell phenotypes and interactions in multiplex image cytometry data. *Nat Methods* 2017;14:873-6.
56. Zanotelli VRT, Bodenmiller B. IMC segmentation pipeline: a pixel classification based multiplexed image segmentation pipeline (v0.9). Zenodo; 2017.
57. Martinez-Morilla S, Villarroel-Espindola F, Wong PF, Toki MI, Aung TN, Pelekanou V, et al. Biomarker discovery in patients with immunotherapy-treated melanoma with imaging mass cytometry. *Clin Canc Res* 2021;27:1987 LP-1996.
58. Camp RL, Chung GG, Rimm DL. Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. *Nat Med* 2002;8:1323-8.
59. Neumeister VM, Anagnostou V, Siddiqui S, England AM, Zarrella ER, Vassilakopoulou M, et al. Quantitative assessment of effect of preanalytic cold ischemic time on protein expression in breast cancer tissues. *J Nat Canc Inst* 2012;104:1815-24.
60. Ptacek J, Locke D, Finck R, Cvijic M-E, Li Z, Tarolli JG, et al. Multiplexed ion beam imaging (MIBI) for characterization of the tumor microenvironment across tumor types. *Lab Invest* 2020; 100:1111-23.
61. Bath IS, Meng Q, Wang Q, Torres KE, Burks J, Wang J, et al. Rare osteosarcoma cell subpopulation protein array and profiling using imaging mass cytometry and bioinformatics analysis. *BMC Canc* 2020;20:715.
62. Guo N, van Unen V, Ijsselsteijn ME, Ouboter LF, van der Meulen AE, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. A 34-marker panel for imaging mass cytometric analysis of human snap-frozen tissue. *Front Immunol* 2020; 11:1-14.
63. Rost S, Giltner J, Bordeaux JM, Hitzman C, Koeppen H, Liu SD. Multiplexed ion beam imaging analysis for quantitation of protein expression in cancer tissue sections. *Lab Invest* 2017; 97:992-1003.
64. Li R, Lin Y, Wang Y, Wang S, Yang Y, Mu X, et al. Characterization of the tumor immune microenvironment in lung squamous cell carcinoma using imaging mass cytometry. *Front Oncol* 2021;11: 1034.
65. Wang C, Xu J, Wang S, Pan S, Zhang J, Han Y, et al. Imaging mass cytometric analysis of postmortem tissues reveals dysregulated immune cell and cytokine responses in multiple organs of COVID-19 patients. *Front Microbiol* 2020;11:1-10.

Nota de artículo: La versión traducida del artículo puede encontrarse aquí: <https://doi.org/10.1515/amed-2021-0075>.

Entrevista Dr. Khosrow Adeli Presidente de IFCC



Prof. Dr. Khosrow Adeli

PhD, FCACB, DABCC

Por:

Dra. BQF. María del
Carmen Pasquel

Member CPR y
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC



El Prof. Dr. Khosrow Adeli es:

Científico sénior en el Programa de Medicina Molecular del Instituto de Investigación, así como Jefe de Bioquímica Clínica en el Departamento de Medicina de Laboratorio Pediátrico, en el Hospital for Sick Children. También es profesor titular en los Departamentos de Medicina de Laboratorio y Patobiología (LMP), Bioquímica y Fisiología de la Universidad de Toronto. Actualmente se desempeña como Director del Programa de Pruebas en el Punto de Atención en SickKids y Vicepresidente de Calidad en LMP en la Universidad de Toronto. Actualmente, es el presidente de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), una organización mundial con 92 países miembros y más de 45 000 médicos y científicos de laboratorio en todo el mundo. También es el actual editor en jefe de Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.

El año 2022 es un año especial para la IFCC porque cumple 70 años de su fundación, Los profesionales de las Ciencias del Laboratorio que están alrededor del mundo desean saber sus respuestas, por ello, permítame hacer cuatro preguntas de interés para los lectores.

1. Desde su posición como presidente de la IFCC, ¿podría darnos un breve resumen de la historia de la IFCC?

Gracias María por invitarme a esta entrevista. De hecho, la IFCC está celebrando su 70 aniversario este año.

Serían 70 años desde que la IFCC se formó en Europa inicialmente en 1952 en París y luego cambió su nombre hasta que se empieza a utilizar el nuevo nombre desde hace más de 60 años, llamado Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio.

La IFCC tiene una historia relevante, es una organización científica y su misión es promover el cuidado de la salud en todo el mundo apoyando la medicina y el diagnóstico del tratamiento de alta calidad. La IFCC contribuye a la ciencia como a la educación, apoyando la investigación y el desarrollo de laboratorios clínicos de calidad en todo el mundo.

La IFCC es una federación fuerte, está conformada por 96 miembros y 415 sociedades en 96 países, así como 52 miembros corporativos que son empresas involucradas en

el diagnóstico de la medicina de laboratorio. Toda esta fuerza contribuye a apoyar a los profesionales de la medicina de laboratorio, que es una comunidad muy sólida por las seis federaciones mundiales que están en todos los lugares del mundo así tenemos: la Federación Europea, la Federación Norteamericana, COLABIOCLI que es la Federación Latinoamericana, la Federación de Asia Pacífico, la Federación Árabe y la Federación Africana, por lo que las seis federaciones formaron una estructura eficiente y tienen actividades en todo el mundo.

2. ¿Cómo ha enfrentado los desafíos de cumplir los objetivos de la IFCC en estos tiempos de pandemia?

La IFCC continúa manteniendo una intensa actividad incluso en los últimos dos años durante la pandemia. A pesar de la pandemia, la IFCC ha iniciado numerosos programas con un nuevo nombre porque tuvo que cambiar de sus conferencias físicas a conferencias virtuales y seminarios web. Hoy tenemos un programa de seminarios web muy robusto. Por esta razón, durante el año pasado, tuvimos casi 30 webinars diferentes, con alrededor de 100 ponentes, porque cada webinar tiene tres oradores, y también la IFCC ha dado otras conferencias virtuales.

En febrero de 2021, se realizó una conferencia virtual sobre COVID-19, sobre el diagnóstico de COVID. Tuvimos una asistencia de más de 3.000 personas y un fuerte apoyo corporativo que resultó en una primera reunión virtual de la IFCC que fue muy exitosa.

La IFCC se ha enfrentado al desafío de pasarse a eventos virtuales y en línea, pero también ha realizado grandes foros *on line* con COLABIOCLI, América del Norte, Europa, Asia Pacífico, África y la Federación Árabe, continuando las actividades a pesar de la pandemia.

Durante el último año y medio, se han iniciado una serie de programas, como el "Programa de detección de enfermedades congénitas en el recién nacidos de la IFCC" para apoyar a los países que no realizan esta detección en los recién nacidos, para ayudarlos a iniciarlos en su país.

También hemos iniciado el "Programa de Calidad Global". La IFCC ya está ayudando a los países, especialmente en vías de desarrollo, que necesitan un "EQA", que significa tener una Evaluación Externa de Calidad. Hemos seleccionado 10 países: 3 en América del Sur, 2 en África, 3 en Europa del Este y 2 en Asia. 10 países en total y 5 laboratorios para cada país, un total de 50 laboratorios están iniciando en este mes (febrero) un Programa EQA que está siendo financiado por

la IFCC, quien está apoyando financieramente el programa a países que aún no tienen un sistema EQA. Este es un ejemplo de los programas que lleva a cabo la IFCC y que han tenido mucho éxito.

En resumen, la IFCC ha enfrentado el desafío de continuar y, de hecho, aumentar las actividades durante los últimos dos años.

3. La medicina de laboratorio ha sido el centro de atención en los últimos dos años. ¿Qué recomendación les daría a los miembros asociados de la IFCC que están trabajando en esta importante actividad?

Mi recomendación es que todas las sociedades miembros de la IFCC y los profesionales de laboratorio aprovechen esta oportunidad para promover el papel de los laboratorios clínicos y sus profesionales.

Durante esta pandemia, ha quedado muy claro que los laboratorios son vitales para la salud pública. La gestión de COVID-19 en todo el mundo solo ha sido posible gracias al apoyo de laboratorio, pruebas de laboratorio, PCR, pruebas de antígenos y anticuerpos. Todas estas son actividades de los laboratorios. Entonces, los laboratorios han jugado, y continúan jugando, un papel muy importante en la salud pública. Lo cual también es muy importante en la atención al paciente, ya que todos los días los laboratorios ayudan brindando pruebas diagnósticas.

Por lo tanto, creo que los profesionales de laboratorio tienen la responsabilidad de promover la importancia de su rol en nuestros hospitales, en nuestras ciudades, en nuestras instituciones con agencias gubernamentales, con líderes de la industria y con el público en general. Entonces, todos nosotros, como profesionales de laboratorio, tenemos la responsabilidad de promover la disciplina de la medicina de laboratorio. Se ha considerado que la medicina de laboratorio se ha convertido en una profesión sin rostro porque los laboratorios trabajan entre bastidores.

El público ve a los médicos y enfermeras, no ve a los profesionales de laboratorio que son vitales para la salud pública y la atención al paciente. Entonces, es nuestra responsabilidad promover nuestra disciplina. Esta pandemia ha ayudado a aumentar la visibilidad de los laboratorios. Por lo tanto, mi recomendación es, que aprovechemos esta oportunidad en todos los países, América Latina y todos los demás países del mundo para promover nuestro rol. Tanto el rol del profesional de laboratorio como la importancia de la medicina de laboratorio como profesión en la medicina clínica y la salud pública.

4. Finalmente, ¿qué invitación como presidente de la IFCC hace a los profesionales de la medicina de laboratorio?

Bueno, es más o menos la misma invitación de que todos debemos involucrarnos en la promoción de nuestra profesión, pero también, por supuesto, ser muy activos a nivel científico y educativo y participar en los programas de la IFCC.

La IFCC tiene muchos programas y, lamentablemente, muchos países no están utilizando estos programas, por lo tanto, mi invitación es que se visite el sitio web de la IFCC (www.ifcc.org), seguir los programas que se están impartiendo e intentar participar en nuestros seminarios web, comités, grupos de trabajo, fuerzas de trabajo que tenemos. Hay muchas posiciones que tenemos en diferentes grupos funcionales. Entonces, invito a las entidades de COLABIOCLI y de América Latina a intentar participar más. Sé que el idioma es una barrera, pero muchos de nuestros miembros hablan español y, por lo tanto, no debería ser muy difícil participar en nuestros programas.

Una última invitación que tengo que hacer comentar es, que estamos iniciando, a partir de abril, un nuevo

programa llamado "Global MedLab Week". Por lo tanto, el Global MedLab Week promoverá la sensación de la medicina en todo el mundo. Entonces, invito a los países latinoamericanos y a COLABIOCLI a nominar representantes que puedan ayudar con la promoción en América Latina. Entonces, estamos desarrollando, en realidad, mucho material, videos, carteles, folletos y mensajes para las redes sociales. De hecho, estamos trabajando con una empresa en Argentina que se llama Naranhous, en Buenos Aires, están desarrollando muchas herramientas, videos, etc. Espero que COLABIOCLI y los países de América Latina los utilicen. Los enviaremos a finales de marzo, principios de abril a todos los países, así que utilice estas herramientas y apoye el programa Global MedLab Week. La idea es que en todos los países de América Latina podamos promover el campo de la medicina de laboratorio y el rol de los profesionales de laboratorio.

Estaremos proporcionando las herramientas y los materiales, lo único que estamos pidiendo es que los países promuevan, promuevan, promuevan.

Gracias María por la entrevista.
Khosrow Adeli PhD, FCACB, DABCC

IFCC
International Federation
of Clinical Chemistry
and Laboratory Medicine

IFCC live webinar on:
**COVID-19 Guidelines on Molecular, Serological
and Biochemical/Hematological Testing**

<p>Giuseppe Lippi [Italy] Professor of Clinical Biochemistry, Director of Laboratory Service University Hospital of Verona, Verona</p>  <p>IFCC Guidelines on Molecular Diagnostic Testing of SARS-CoV-2 Viral Infection</p>	<p>Khosrow Adeli [Canada] (Chair) Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto and President IFCC</p>  <p>IFCC Guidelines on Serological Testing of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies</p>	<p>Rita Horvath [Australia] Director of Chemical Pathology NSW Health Pathology, Prince of Wales Hospital, Sydney</p>  <p>IFCC Guidelines on Biochemical and Hematological Monitoring of Patients with COVID-19</p>
---	--	--

Registration link (Scan QR code)
<https://www.workcast.com/register?pak=6064600417678978>
Date: Sept 23, 2020,
Time: 8 AM (Eastern Standard), 2 PM (European), 10 PM (Sydney, Australia)



Dr. Khosrow Adeli en una de sus participaciones en los webinars de IFCC. Septiembre 23 del 2020.

Entrevista al Dr. Raúl Girardi. Chair del WG-IANT.



Dr. Raúl Girardi

Chair del WG-IANT.

Miembro del Comité de Trazabilidad en Medicina de Laboratorio (C-TLM).

Director del Programa de Evaluación Externa de la Calidad y del Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica de la Fundación Bioquímica Argentina.

Profesor de la Carrera de Bioquímica.

Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Docente de la Carrera de Especialización en Gestión en el laboratorio Clínico. Universidad de Buenos Aires (UBA). Miembro del Comité de Expertos Interdisciplinar de Especificaciones de la Calidad (CEIEC), España

Entrevista al Dr. Raúl Girardi Presidente del Grupo de Trabajo Iberoamericano de Nomenclatura y Traducción (WG-IANT), del Rincón Iberoamericano (RIA), de la División de Publicaciones y Comunicaciones (CPD) de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), para conmemorar el 70 aniversario de la fundación de la IFCC, realizada el 24 de julio de 1952 en París.

1. Estimado Dr. Raúl Girardi cuál es su función principal como Chair del WG - IANT, especialmente en esta época difícil de pandemia?

El WG-IANT pretende ser un nexo de unión entre los países latinoamericanos, Portugal y España, que contribuya a difundir temas científicos a través de Internet, facilitando el conocimiento de publicaciones y temas de interés común a las ciencias de laboratorio clínico. El grupo es muy interesante porque funciona dentro de las posibilidades que ofrece la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), (<https://www.ifcc.org/>). Con

Por:

Dra. BQF. María del Carmen Pasquel

Member CPR and
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC



este objetivo la idea es transmitir a los colegas de habla hispana y portuguesa artículos y eventos que relacionen nuestra actividad con la pandemia, así fue usando las 2 herramientas de comunicación principales del WG-IANT como son la página web del Rincón Iberoamericano (<https://www.ifcc.org/ria/>) y el eJournal Diagnóstico *In Vitro*.

2. ¿Qué recomendaciones en su actividad profesional daría a los profesionales de laboratorio?

La bioquímica clínica fue y es cada vez más una herramienta fundamental en el equipo de salud. La pandemia ha desnudado este hecho; fuimos parte del diagnóstico, seguimiento y prevención de la enfermedad.

Equipos de investigación relacionados con la medicina de laboratorio participaron en el diseño, optimización, evaluación y aplicación de las vacunas en un tiempo record de un año, algo que hasta ahora no se vio en la historia de la ciencia y la tecnología. Hoy más que nunca debemos mantenernos en esa posición y trabajar

y comprometernos más estrechamente en el equipo de salud.

Tenemos lo necesario, estamos muy preparados, nos actualizamos y capacitamos permanentemente, aplicamos sistemas de gestión de calidad en nuestras actividades, asumimos nuestras responsabilidades y trabajamos siempre por la seguridad del paciente, la capacitación y la mejora continua.

3. ¿Cómo ve usted la enseñanza y su impacto en esta época de pandemia para los profesionales de laboratorio?

El flujo de información en los últimos 2 años de pandemia fue impresionante, la velocidad de publicaciones fue casi tan abrumadora como la demanda de conocimiento. Desde los claustros de las universidades, los laboratorios de investigación hasta los laboratorios clínicos de cualquier magnitud el intercambio fue abrumador mediante revistas, artículos de difusión, recomendaciones y fue tema obligatorio de congresos y jornadas de trabajo. Todo esto ayudado por la disposición de los

medios virtuales de comunicación que hicieron posible la llegada de la información y formación de profesionales de una forma casi inmediata desde cualquier parte del mundo.

4. Finalmente, un mensaje que quisiera dar a los profesionales de la medicina de laboratorio.

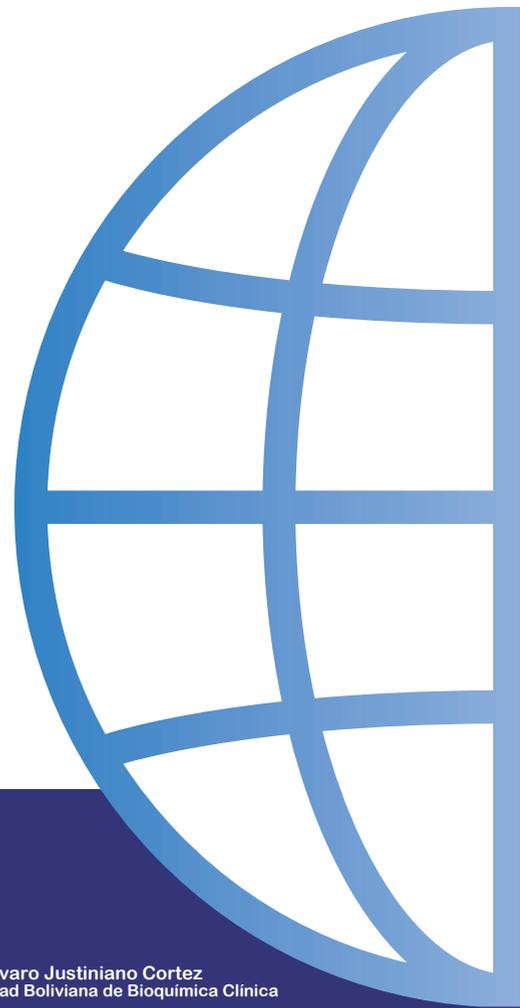
No bajar los brazos, los bioquímicos somos parte clave del equipo de salud, la medicina se hace cada vez más compleja y se necesita cada vez más especialización es ahí donde los bioquímicos o profesionales de medicina de laboratorio debemos presentar nuestras credenciales y trabajar siempre por la excelencia, con herramientas como son la implementación de un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), la certificación, la acreditación, siempre por mantener la mejora continua.

Estimado Dr. Raúl Girardi, gracias por sus interesantes y valiosas respuestas, este año 2022 es un año importante para la gran familia mundial de la IFCC, agradecemos el tiempo que ha dedicado a esta entrevista.



Dr. Raúl Girardi Presidiendo la reunión del WG-IANT 25 de agosto de 2021.

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 del Laboratorio Clínico
presidencia@aefa.es; aefa@aefa.es
España



Dra. Alejandra Cano Huizar
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
zorriga27@hotmail.com
República Dominicana



Dra. Alba Cecilia Garzón
Colegio Nacional de Bacteriólogos de Colombia
albagarzon@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
2461xfar@gmail.com
España



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



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



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



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

 [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.