

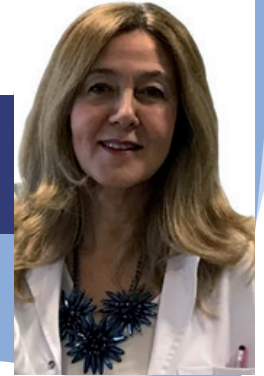
XIX Jornadas del Comité Científico de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})



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.