

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Avances tecnológicos en el laboratorio clínico: Una deuda pendiente en Honduras

Technological advances in the clinical laboratory: A pending debt in Honduras

Lindsay Borjas^{1,2}  <https://orcid.org/0000-0002-4553-6728>, Jorge García-Aguilar^{2,3}  <https://orcid.org/0000-0002-2217-9721>.

¹Hospital Escuela, Servicio de Bioquímica Clínica, Departamento de Laboratorio; Tegucigalpa, Honduras.

²Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal; Tegucigalpa, Honduras.

³Hospital Escuela, Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico; Tegucigalpa, Honduras.

La detección temprana de patologías juega un papel crítico para un adecuado y oportuno manejo, siendo necesario la disponibilidad de metodología de laboratorio efectiva. Actualmente, esta metodología se mantiene en constante cambio y ha evolucionado notablemente en los últimos años, mejorando el tiempo en la entrega de resultados, sensibilidad y especificidad. Este desarrollo tecnológico y médico ha creado diferentes ensayos de índole inmunológico y molecular, obteniendo resultados que ofrecen una guía para la precisión del tratamiento clínico hacia el paciente.¹ En vista de la conmemoración del trigésimo aniversario de la creación del Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal se comparte esta opinión en el contexto de los avances de la tecnología diagnóstica en el laboratorio clínico.

Uno de los hitos en los últimos 60 años, es la identificación de sistemas antígeno-anticuerpo, generando progreso en el laboratorio con métodos para la detección y medición de anticuerpos. Estos avances tecnológicos encontraron aplicaciones en el diagnóstico de enfermedades tanto infecciosas como no transmisibles, detectando toda clase de moléculas y utilizando principios inmunológicos. En las décadas 1940 y 50s, con el descubrimiento de los anticuerpos se crearon métodos de detección convencionales como: cultivo celular, inmunofluorescencia o inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Las técnicas convencionales para el diagnóstico de enfermedades virales, como el cultivo celular, se basan en el crecimiento y aislamiento del virus, con la desventaja de un tiempo aproximado de cuatro semanas para obtener un resultado, prolongando el diagnóstico. Otro método alternativo basado en cultivos celulares es la hemadsorción donde los eritrocitos se adsorben en la membrana plasmática de los infectados por el virus en la monocapa celular. La microscopía electrónica desde hace

mucho tiempo ha sido considerada una herramienta eficiente para la identificación de estructuras celulares. La técnica de inmunofluorescencia indirecta en micromanchas antigénicas recubiertas en portaobjetos y posteriores en sustratos celulares preparados de tejidos humanos con autoanticuerpos circulantes contra un amplio número de moléculas estructurales y funcionales presentes en ubicuos y de células aisladas. La prueba de fijación del complemento también introduce una forma conveniente y un método sencillo basado en la reacción del complemento con un complejo antígeno-anticuerpo. Estos métodos descritos, por lo general tienen limitaciones en: tiempo de procedimientos, equipos y reactivos con alto costo y recurso humano capacitado.^{2,3}

Durante 1970 y 1980, las técnicas mencionadas anteriormente fueron reemplazadas por inmunoensayos cualitativos con mayor sensibilidad y alta especificidad y afinidad de unión entre el antígeno y el anticuerpo, generando una serie de métodos con diferentes enfoques de detección, como: La técnica de western blot, basado en la migración de proteínas sobre membranas de nitrocelulosa por electroforesis. También, la nefelometría está desarrollada para sistemas en suspensión que utilizan micropartículas reconocidas por láser. La citometría de flujo, tecnología que ofrece muchas aplicaciones comerciales y ha sido validada ampliamente por numerosos estudios clínicos. El radioinmunoensayo (RIA), utiliza un anticuerpo marcado con radioisótopo para detectar antígenos o viceversa. Técnicas ligadas a enzimas (EIA) y ELISA se aplicaron como alternativas, para evitar utilizar marcadores radiactivos peligrosos. La aplicación de marcadores enzimáticos como la peroxidasa o la fosfatasa alcalina condujo al desarrollo de la EIA. Actualmente, las variantes de EIA como ELISA, quimioluminiscencia o inmunoensayo enzimático de micropartículas, son ampliamente

Recibido: 06-05-2023 Aceptado: 07-06-2023 Primera vez publicado en línea: 21-06-2023

Dirigir correspondencia a: Dra. Lindsay Borjas

Correo electrónico: ite2002ufa@hotmail.com

DECLARACIÓN DE RELACIONES Y ACTIVIDADES FINANCIERAS Y NO FINANCIERAS: Ninguna.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS: Ninguna.

Forma de citar: Borjas L, García-Aguilar J. Avances tecnológicos en el laboratorio clínico: Una deuda pendiente en Honduras. Rev Méd Hondur. 2023; 91(Sup. 1): xx-xx. DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v91iSup%20No.1.16257>

© 2023 Autor(es). Artículo de acceso abierto bajo la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es> 

utilizados debido a su alta sensibilidad, pero con la desventaja que los períodos de ventana entre la infección por patógenos y producción de anticuerpos son muy amplios, generando resultados falsos negativos. Sin embargo, la cuarta generación de inmunoensayos ha logrado reducir el periodo de ventana de 10 a 15 días.²

Adicionalmente, en el tercer milenio hubo un rápido avance en las técnicas basadas en el genoma, que ha resultado en el desarrollo de metodología de laboratorio, definida con el sufijo “ómicas”, siendo la ciencia que estudia a gran escala: la expresión, función y la interacción de las proteínas (proteómica), permitiendo analizar en paralelo de diferentes productos con cantidades mínimas de fluidos biológicos en los campos de oncología, enfermedades infecciosas, inmunología, etc. permitiendo un mayor nivel de automatización y estandarización en las diferentes metodologías aplicadas en el laboratorio. En consecuencia, esto ha ayudado a la producción de numerosos métodos analíticos de investigación y comerciales. Actualmente, los sistemas para detección consisten en dispositivos complejos con redes de microcanales fluidicos interconectados, válvulas, mezcladores, bombas, cámaras de reacción y detectores, siendo capaces de realizar muchos protocolos, disminuyendo la manipulación humana, llamándolo tecnología *Lab-On-a-Chip* (LOC) siendo dispositivos que pueden realizar una tarea individual a sistemas integrados capaces de realizar trabajos complejos. Estas habilidades, califican para aplicaciones en diagnóstico clínico por enfermedades causadas por virus con ácido ribonucleicos (ARN) o desoxirribonucleico (ADN) que junto con pruebas *Point of Care Testing* (POCTS), son métodos favorables con capacidad para integrarse con otras plataformas portátiles de diagnóstico rentables y fáciles para monitorear al paciente, debido a su alta eficiencia, rapidez de detección o monitoreo de parámetros o patógenos en salas o consultorios médicos.^{2,4} Con la tecnología LOC se ha aplicado una multitud de métodos, demostrando diferentes áreas de especialización en los campos clínico, biomolecular y matemático-estadístico convergiendo en uno mismo para obtener un resultado.⁴ A continuación se describen los métodos más frecuentes que se han aplicado.

Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa en Tiempo Real (PCR- RT). Una serie de técnicas alternativas de ácido nucleico se han desarrollado incluyendo la amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos la amplificación de fragmentos deseados por desplazamiento de cadena o sondas de ADN ramificado con el propósito de amplificar este fragmento a niveles que puedan ser detectables. Basado en la detección y cuantificación de la fluorescencia de una molécula (sonda), a lo largo del ciclo. Las ventajas de los métodos basados en secuenciación de amplificación por PCR incluyen una alta especificidad y sensibilidad y buena cobertura, incluso en condiciones de baja detección; estos métodos también son relativamente menos costosos en comparación con otros métodos de secuenciación.

Amplificación Isotérmica Mediada por Lazo (LAMP). Es una amplificación dada a una temperatura constante (60 a 65°C). Utiliza una enzima que además de polimerizar también tiene una actividad de desplazamiento de hebra, aplicando de

4 a 6 cebadores que reconocen seis regiones del ADN blanco, y los productos de amplificación son estructuras de ADN tallo-lazo (*stem-loop*) con bastantes repeticiones invertidas de ADN blanco.

Sistemas basados en repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente inter espaciadas (CRISPR). Herramienta de edición de genes que ha abierto nuevos caminos para la amplificación de señales analíticas con una precisión por debajo de un solo nucleótido. Estos sistemas se caracterizan por una notable sensibilidad y especificidad junto con una alta resolución de bases y programabilidad en la identificación de ácidos nucleicos.

Secuenciación de Nueva Generación (SNG). El flujo de trabajo incluye la fragmentación del ADN y ligadura de adaptadores, también conocido como preparación de biblioteca. Se lleva a cabo amplificación de fragmentos de ADN y amplificación de secuenciación hebras de ADN a través de un enfoque de secuenciación-biosíntesis. Dado que millones de fragmentos de ADN se pueden secuenciar simultáneamente, NGS se ha explotado ampliamente por análisis genómicos complejos. Debido a la gran cantidad de información, el análisis es necesario para ensamblar los fragmentos de ADN mediante el mapeo del individuo obtenido.^{5,6}

Dispositivos de laboratorio en papel. Esta plataforma puede variar métodos, en algunas ocasiones dependiendo de la prueba. Consta de una celda potenciométrica con papel de filtro platinado recubierto con un electrodo de trabajo con papel conductor como electrodo de referencia. Se considera un enfoque extremadamente prometedor, debido a la implementación de pruebas POCT en regiones subdesarrolladas del mundo debido a su bajo costo, fiabilidad, sencillez, eficiencia de diagnóstico clínico y fácil integración. Las plataformas de laboratorio en papel pueden proporcionar a los usuarios herramientas de diagnóstico portátiles que son fáciles de operar, rápidas y rentables. En los últimos años, se ha propuesto esta plataforma con métodos como los inmunoenzimáticos y detección de espectrometría, siendo el fin realizar procedimientos de inspección confiables, simples, fáciles de integrar y rentables.⁷

De manera general, señalamos que el avance tecnológico no solo incluye una metodología de diagnóstico, también debe contar con una infraestructura de conectividad de datos para apoyar sistemas de vigilancia en entornos descentralizados para recopilar y analizar los resultados de las pruebas, el denominado *Laboratory Information System* (LIS). Este es un conjunto de módulos integrados, diseñando softwares específicamente para procesos y almacenamiento de datos según las necesidades del laboratorio,⁸ en las últimas décadas ha proporcionado mayor capacidad operativa en los laboratorios, eficiencia y mejora del enfoque clínico del paciente. Por lo anterior, la inversión institucional o de país debe incluir tecnologías adaptables de plataforma abierta en todos los niveles del sistema de salud para recopilar datos.⁵ Otro requerimiento, es la especialización del recurso humano para permitir la selección de la tecnología que mejor se adapte al medio y con criterio suficiente para identificar los avances orientados hacia la necesidad institucional o nacional.

En conclusión, consideramos que en Honduras existe una deuda tecnológica pendiente en el laboratorio clínico. Es importante que el país cuente con una política nacional para crear las condiciones que incentiven la especialización e incluir en la formación académica del profesional de salud la relevancia de ésta. La reciente pandemia por COVID-19 representó un desafío a la salud pública para desarrollar nuevas políticas e implementar algunas de las metodologías de diagnóstico en el laboratorio descrito anteriormente, que no estaban disponibles para satisfacer las necesidades de la población, pero la emergencia demostró que si es posible la implementación de tecnología en un país como el nuestro. Honduras tiene bastantes falencias en varios campos, y el diagnóstico de laboratorio no es una excepción. Sin embargo, es necesario avanzar para mantenerse a la vanguardia y cubrir las necesidades de la población dando respuesta a la epidemiología dinámica de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. La implementación de estas tecnologías puede generar un mayor costo, pero no debería ser el principal impedimento, porque

con el tiempo la metodología en uso estará desactualizada, no invertir ahora podría ser más costoso. El laboratorio clínico es multidisciplinario y la información que genera no solo es aplicable al manejo clínico, también se puede analizar para planificación y desarrollo.

CONTRIBUCIONES

Ambos autores participaron en la concepción y desarrollo de este artículo, atendieron las recomendaciones editoriales y aprobaron su versión final.

DETALLES DEL AUTOR

Lindsay Borjas, Doctora en Microbiología y Química Clínica, Especialista en Inmunología Clínica. Correo electrónico: ite2002ufa@hotmail.com

Jorge García-Aguilar, Doctor en Microbiología y Química Clínica, Maestría en Epidemiología. Correo electrónico: alberto.aguilar@hospitalescuela.edu.hn

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Curso de gestión de calidad y buenas prácticas de laboratorio [Internet]. 3a ed. Washington, DC: OPS; 2016. [citado 12 marzo 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31168?locale-attribute=es>
2. Zhu H, Fohlerová Z, Pekárek J, Basova E, Neužil P. Recent advances in lab-on-a-chip technologies for viral diagnosis. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2020 [citado 12 marzo 2023];1(153):112041. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112041>
3. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, Antico A, Bassetti D, Bizzaro N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2013 [citado 12 marzo 2023];51(1):129-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0191>
4. Zhang Z., Ma P, Ahmed R, Wang J, Akin D, Soto F, et al. Advanced Point-of-Care Testing Technologies for Human Acute Respiratory Virus Detection. *Adv. Mater* [Internet]. 2022 [citado 12 marzo 2023];34:2103646. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adma.202103646>
5. Peeling RW, Sia SK. Lessons from COVID-19 for improving diagnostic access in future pandemics. *Lab Chip* [Internet]. 2023;23:1376-1388. [citado 12 marzo 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1039/D2LC00662F>
6. Rotondo JC, Martini F, Maritati M, Caselli E, Gallenga CE, Guarino M, et al. Advanced Molecular and Immunological Diagnostic Methods to Detect SARS-CoV-2 Infection. *Microorganisms*. 2022 [citado 12 marzo 2023];10(6):1193. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061193>
7. Wen-Chin L, Hwee-Yeong N, Chih-Yao H, Chien-Te L, Lung-Ming F. Recent advances in lab-on-paper diagnostic devices using blood samples. *Lab on a Chip* [Internet]. 2021 [citado 12 marzo 2023];21:1433-1453. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/D0LC01304H>
8. Sinard JH, Gershkovich P. Custom software development for use in a clinical laboratory. *J Pathol Informat* [Internet]. 2012 [citado 12 marzo 2023];3(1). Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2153-3539.104906>