



**UASLP**

Universidad Autónoma  
de San Luis Potosí

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ZONA HUASTECA

MAESTRÍA EN ANÁLISIS CLÍNICOS



FACULTAD DE  
**ESTUDIOS PROFESIONALES**  
ZONA HUASTECA

## **TESIS**

**Cuantificación del factor Von Willebrand en  
crioprecipitados de donadores de sangre en población  
potosina**

## **PRESENTA**

Q.F.B. Andrea Araujo Hernández

**Para obtener el grado de**

**MAESTRA EN ANÁLISIS CLÍNICOS**

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán

**CODIRECTOR**

M. en C. Liborio Martínez Cruz

**ASESOR**

M. en C. Juan Del Toro Herrera

**ASESOR EXTERNO**

MSP Carlos Daniel Coronado Ruis

San Luis Potosí, S.L.P.

Junio 2024



Universidad Autónoma  
de San Luis Potosí

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ZONA HUASTECA

MAESTRÍA EN ANÁLISIS CLÍNICOS



FACULTAD DE  
ESTUDIOS PROFESIONALES  
ZONA HUASTECA

## TESIS

### Quantificación del factor Von Willebrand en crioprecipitados de donadores de sangre en población potosina

## PRESENTA

---

QFB Andrea Araujo Hernández

## DIRECTOR DE TESIS

---

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán



Quantificación del factor Von Willebrand en crioprecipitados de donadores de sangre en población potosina © 2024 by Q.F.B. Andrea Araujo Hernández is licensed under CC BY-NC-SA 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

**Cuantificación del factor Von Willebrand en  
crioprecipitados de donadores de sangre en población  
potosina**

**DIRECTOR**

---

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán

**CODIRECTOR**

---

M. en C. Liborio Martínez Cruz

**ASESOR**

---

M. en C Juan Del Toro Herrera

**ASESOR EXTERNO**

---

MSP Carlos Daniel Coronado Ruis

**PRESENTA**

Q.F.B. Andrea Araujo Hernández

## **Dedicatoria**

A Dios por permitirme realizar un sueño más de las metas de mi vida.

Con mucho cariño a toda mi familia y en especial a mis hijos: Blanca, Liz y Daniel por todo su apoyo incondicional.

## **Agradecimiento**

Agradezco a Dios por la vida y la oportunidad de llevar a cabo esta meta profesional.

Agradezco grandemente al Dr. Sergio Zarazúa Guzmán por todas sus enseñanzas y el gran apoyo para la realización de este trabajo.

Agradezco al maestro y Químico Liborio Martínez Cruz por toda su ayuda y enseñanzas en este grado académico.

Agradezco al MSP Carlos Daniel Coronado Ruis por el apoyo para la realización de este trabajo.

Mi agradecimiento y gran respeto a todos mis maestros.

Mi agradecimiento a la Dra. María de Guadalupe Palomares y a la Maestra María Dolores Hernandez Castillo por su apoyo.

## Resumen

El crioprecipitado es un hemocomponente que se obtiene como un producto del fraccionamiento del plasma fresco congelado a partir de la técnica de descongelación lenta a una temperatura controlada en el banco de sangre, contiene factores de la coagulación de gran interés en la medicina transfusional como son: Fibrinógeno, Factor VIII, Fibronectinas y Factor Von Willebrand (VWF). El VWF es una glicoproteína de alto peso molecular y su principal función es la adhesión de las plaquetas cuando existe una lesión vascular además de permitir la agregación plaquetaria al unirse al Factor VIII, de acuerdo con la literatura analizada en el presente trabajo, los factores como la edad, el sexo y el grupo sanguíneo pueden afectar la concentración del VWF, la cuantificación del VWF se realizó por la técnica de ELISA, es un ítem de calidad establecido en la Norma Oficial Mexicana para la disposición de sangre humana y sus derivados (NOM-253-SSA1-2012).

Se demostró que la concentración del antígeno del VWF fue superior a las 100UI establecido como un mínimo requerido de concentración en los crioprecipitados para llevar a cabo sus funciones, la media de la concentración del VWF fue de 280 UI con una media del volumen de 8.4 mL, los rangos de edades de los donadores fue un mínimo de 18 años y un máximo de 52 años con una media de 38.8 años, los grupos sanguíneos estudiados fueron A, B y O Rh positivos, los crioprecipitados del grupo sanguíneo O tuvieron una concentración media de 320.4 UI a diferencia del A con una media de 253 UI y de B de 241.1 UI.

Finalmente se observó que la cuantificación del antígeno del VWF es un ítem determinante de la calidad del crioprecipitado utilizado en la medicina transfusional.

Palabras clave: crioprecipitado, plasma fresco congelado, fraccionamiento, Factor Von Willebrand (VWF) y control de calidad.

## **Abstract**

Cryoprecipitate is a hemocomponente obtained as a product of the fractionation of fresh frozen plasma from the technique of slow thawing at controlled temperature in the blood bank, having coagulation factors of great interest in transfusion medicine such as Fibrinogen, Factor VIII, Fibronectins and Von Willebrand Factor (VWF). VWF is a high molecular weight glycoprotein, and its main function is the adhesion of platelets when there is a vascular lesion as well as allowing platelet aggregation by binding to factor VIII, according to the literature analyzed in the present work, according to the literature analyzed in this study, factors such as age, sex and blood group can affect VWF concentration. VWF quantification was performed by the Elisa technique; VWF quantification is a quality item established in the Mexican Official Standard for the disposition of human blood and its derivatives (NOM-253-SSA1-2012), it was demonstrated that the concentration of VWF antigen was higher than the 100IU established as a minimum required concentration in cryoprecipitates to carry out its functions as a mediator in primary coagulation, the mean VWF concentration was 280 IU with a mean volume of 8.4 mL, the age range of the donors was a minimum of 18 years and a maximum of 55 years with a mean of 38.8 years, the blood groups studied were A, B and O Rh positive, the cryoprecipitates of the blood group O had an average concentration of 320 UI, as opposed to an mean 253 UI and B 241.1 UI. Finally, it was analyzed that the quantification of VWF antigen is a determinant of the quality of cryoprecipitate used in transfusion medicine.

**Keywords:** Cryoprecipitate, frozen fresh plasma, fractionation, Von Willebrand factor and quality control.

# INDICE

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	<b>6</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>10</b>
<b>2. Hipótesis</b>	<b>12</b>
<b>3. Objetivos de la investigación</b>	<b>12</b>
3.1 Objetivo general.	12
3.2 Objetivos específicos	12
<b>4. Marco teórico</b>	<b>13</b>
4.1 Plasma fresco congelado	14
4.2 Crioprecipitado	15
4.2.1 Preparación del Crioprecipitado	15
4.2.2 Transfusión de Crioprecipitado	16
4.2.3 Control de Calidad del Crioprecipitado	19
4.3 Factor Von Willebrand	21
<b>5. Metodología</b>	<b>24</b>
5.1 Tipo de estudio	24
5.2 Diseño metodológico	24
5.3 Espacio y Tiempo	24
5.4 Universo	24
5.5 Muestra	24
5.6 Criterios de inclusión	24
5.7 Criterios de no inclusión	24
5.8 Muestra del crioprecipitado	25
5.9 Cuantificación de la concentración del VWF	25

5.10 Análisis Estadístico	26
<b>6. Resultados y Discusión</b>	<b>27</b>
6.1. Concentración del VWF.	27
6.2 Concentración del VWF de acuerdo con el volumen.	28
6.3 Concentración del VWF de acuerdo con la edad.	28
6.4 Concentración del VWF de acuerdo con los grupos sanguíneos.	29
<b>7. Conclusiones</b>	<b>31</b>
<b>8. Referencias</b>	<b>33</b>
<b>9. Anexos</b>	<b>42</b>
9.1 Tablas y figuras	42

## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Conservación y vigencia de las unidades de crioprecipitado. _____	<b>42</b>
Tabla 2. Egresos y bajas de crioprecipitados del CNTS. _____	<b>43</b>
Tabla 3. Comparación de los requisitos para el CC de los hemocomponentes por la AABB, la FDA y el Consejo de Europa. _____	<b>44</b>
Tabla 4. Requisitos que deben reunir el 100 % de las unidades y mezclas de crioprecipitados probadas. _____	<b>45</b>
Tabla 5. Preparación del Estándar. _____	<b>46</b>
Tabla 6. Especificaciones del método. _____	<b>47</b>
Tabla 7: Resultados finales del estudio. _____	<b>48</b>

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Concentración del VWF (UI) _____	<b>49</b>
Figura 2. Concentración del VWF frente a la edad _____	<b>50</b>
Figura 3. Concentración del VWF frente al Volumen _____	<b>51</b>
Figura 4 Concentración del VWF frente a los grupos sanguíneos. _____	<b>52</b>

## 1. Introducción

El banco de sangre es el laboratorio donde se elaboran diferentes hemocomponentes sanguíneos que deben reunir requisitos de calidad indispensables, con el fin de garantizar su funcionalidad y viabilidad. Lo anterior debe ser aplicable en todas las fases del proceso que van desde la evaluación del donador, obtención, extracción, análisis, conservación, preparación, suministro, transportación, recepción, transfusión y destino final de las unidades de sangre. El fraccionamiento de los diferentes hemocomponentes se realiza mediante la aplicación de técnicas de centrifugación que permiten obtener Concentrados Eritrocitarios (CE), Concentrados Plaquetarios (CP), Plasma Fresco Congelado (PFC) y/o crioprecipitado (Dueñas, 2003).

De acuerdo con la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB, por sus siglas en inglés; 2017), la preparación de los diferentes hemocomponentes debe ser eficiente y puntual, además de mantener su integridad estructural y fisiológica, así como su esterilidad durante todo este proceso hasta llegar a la etapa principal de la transfusión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2020) plantean como metas específicas que la transfusión de sangre debe ser segura y de calidad, para garantizar un factor de riesgo mínimo asociado con la transfusión, así como un mayor beneficio terapéutico para el receptor.

La OMS establece que todas estas actividades realizadas por los bancos de sangre deben coordinarse a nivel nacional a través de un sistema nacional de sangre, regido por un marco legislativo que permita promover la aplicación uniforme de normas relacionadas con la calidad y la seguridad de la sangre, así como de los productos sanguíneos (OMS, 2018). En México, la NOM-253-SSA1-2012 "*para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos*", marca los lineamientos para realizar el control de calidad en los crioprecipitados.

El crioprecipitado es un hemocomponente obtenido a partir del método de congelación rápida y de descongelación lenta a una temperatura controlada del plasma fresco congelado, con la finalidad de precipitar las proteínas insolubles que contiene elementos específicos de gran interés terapéutico: el Factor VIII, (FVIII), Fibrinógeno, el Factor XIII (FXIII) y el Factor de Von Willebrand (VWF). El VWF es una glicoproteína

identificada en 1926 por el médico finlandés Erick Von Willebrand. Su peso molecular oscila entre 10,000 a 20,000 KDa y participa en la hemostasia como mediador de la adhesión plaquetaria, permitiendo la agregación plaquetaria al unirse al Factor VIII y evitando que éste sea eliminado por la proteína C activada en el flujo sanguíneo. Los crioprecipitados contienen el VWF en concentraciones mínimas de 100 UI, por lo que son útiles en la corrección de las anomalías de la hemostasia primaria y los defectos de la hemostasia secundaria ante el sangrado activo o profiláctico en cirugías (Bravo and Lindoro,2018).

Cuando el VWF no se encuentra presente en los individuos, se conoce como Enfermedad de Von Willebrand (EVW), la cual es un trastorno hemorrágico hereditario que se caracteriza por un defecto cualitativo o cuantitativo del VWF (Margaret and Rick,2018).

Al contener proteínas de la coagulación de interés en la medicina transfusional, los crioprecipitados se utilizan en gran medida para la corrección de anomalías de la hemostasia primaria, prevención de sangrados en cirugías mayores, hemorragias obstétricas, coagulopatía del paciente traumatizado, cirugía cardiovascular y coagulopatía de consumo. Su uso queda condicionado a tratamientos de la hemofilia tipo A, así como en la EVW tipo 1 y 3

donde el VWF tiene defectos cuantitativos y en la EVW de tipo 2 los defectos del VWF son cualitativos (Martinez,2018).

Con el fin de garantizar la seguridad transfusional, el crioprecipitado debe cumplir con especificaciones de calidad, es decir, realizar técnicas y procesos periódicos para garantizar el cumplimiento de los requisitos de calidad. En la normatividad se establecen los ítems de calidad para el crioprecipitado a valorar: el volumen, inspección visual de la bolsa, color, cuantificación de fibrinógeno, de FVIII y cuantificación del VWF (NOM-253 SSA1-2012). Además, de acuerdo con Carrillo y Garnica (2011), los crioprecipitados deben encontrarse en un volumen bajo al momento de transfundirse para disminuir el riesgo de sobrecarga hídrica.

En el presente trabajo se elaboraron crioprecipitados de donadores de sangre de población potosina por el método de congelación rápida y descongelamiento lento, y se

cuantificaron los niveles de VWF por el método de ELISA, para verificar si contenían la concentración mínima requerida de 100 UI. Los resultados fueron analizados a través de estadística descriptiva, para así determinar si los crioprecipitados elaborados y estudiados cumplían con las características de calidad requeridas.

## **2. Hipótesis**

Los crioprecipitados obtenidos mediante el método de descongelamiento lento y temperatura controlada aplicado a donadores de sangre potosinos contienen la concentración del VWF mínima requerida por la NOM-253-SSA1-2012.

## **3. Objetivos de la investigación**

### **3.1 Objetivo general.**

Determinar la concentración del VWF en crioprecipitados de donadores de población potosina y verificar que cumplan con la concentración mínima requerida de este analito de 100 UI por la normatividad mexicana.

### **3.2 Objetivos específicos**

1. Preparar los crioprecipitados por el método de congelación rápida y descongelamiento lento a temperatura controlada.
2. Cuantificar la concentración del antígeno del VWF en los crioprecipitados por el método de ELISA.
3. Analizar los resultados de la concentración del VWF con relación al volumen, la edad de los donadores y los grupos sanguíneos A, B y O.

#### 4. Marco teórico

La transfusión sanguínea de un hemocomponente es un tratamiento médico muy utilizado con el fin de curar o prevenir alguna enfermedad, de disminuir la mortalidad y prolongar la calidad de vida en quien lo necesita o en otros casos, en las que la función fisiológica de dicho componente no es llevada en el organismo del receptor, ya sea por una deficiencia cuantitativa o cualitativa del componente de la sangre (Ramírez,2005).

El donador de sangre es aquella persona mayor de 18 años y menor de 65 años, que se encuentre en condiciones adecuadas para donar sin que existan riesgos para su salud ni para el futuro receptor. El proceso de selección del donante se lleva a cabo de la siguiente manera: Identificación del donante, registro, evaluación clínica, evaluación de laboratorio y la donación de sangre.

Una vez aceptado el donador se procederá a la flebotomía, un procedimiento invasivo en el que permite la extracción de un volumen determinado de sangre (Hernández and Gómez, 2005). La sangre es recolectada en una bolsa colectora que sea libre de pirógenos, estériles, incoloras y transparentes de acuerdo con especificaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos, de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés). El volumen máximo de sangre extraído en cada donación debe ser de 450 mL  $\pm$  10 %, obtenido en un tiempo no mayor a 12 minutos de acuerdo con los apartados 6.8, 7.2.4 y 7.2.9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012.

Posteriormente, el banco de sangre se encargará de obtener los hemocomponentes de cada unidad de sangre a través de tecnologías de fraccionamiento por centrifugación diferencial. Los hemocomponentes obtenidos son CE, PFC y crioprecipitado (AABB, 2012).

Posteriormente se realizan los análisis, la conservación, la preparación, la transportación y la transfusión en un receptor (paciente que lo requiera); es el centro de apoyo terapéutico y del almacenamiento de todo los hemocomponentes elaborados. (Del castillo and Bosch, 2009).

A través de su comunicado disponibilidad y seguridad de la sangre en 2023, la OMS reporta que de las 118.5 millones de donaciones realizadas a nivel mundial, el 40 % se realizaron en países de altos ingresos. Además, destaca que en estos países la donación voluntaria es del 90 %, mientras que en los de bajos ingresos, el 50 % de sus donaciones es por donadores remunerados.

La principal fuente de obtención de las unidades de sangre para el stock del banco de sangre es a través de la donación voluntaria o de reposición, aunque la donación voluntaria en México es una meta aun no alcanzable, solo el 8.5 %, de un total de 1.2 millones de donaciones es voluntaria, de acuerdo con el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS, 2023).

#### **4.1 Plasma fresco congelado**

El plasma es el compartimiento de suspensión de los eritrocitos y contiene 90 % de agua, 7 % de proteínas y coloides, 3 % de cristaloides, nutrientes, hormonas y vitaminas, entre otros. Tiene un volumen aproximado de 150 a 250 mL dependiendo de la concentración del hematocrito del donador. La fracción proteica contiene albumina, inmunoglobulinas y factores solubles de la coagulación, que son los productos más frecuentes requeridos en clínica. (USP,2008). Entre los factores de coagulación contenidos en el plasma se encuentran el Factor VIII, Fibrinógeno y VWF, necesarios para la corrección de coagulopatías.

Como se ha mencionado anteriormente, la sangre total que se obtiene de la donación de un donador es llevada a un proceso de centrifugación, para obtener los hemocomponentes. Una vez obtenido el plasma, es congelado a - 70 °C dentro de las 6 horas posteriores a la donación. Antes de transfundirse, el plasma debe descongelarse mediante técnicas o equipos específicos validados para tal efecto, a una temperatura de entre 30 °C y 37 °C para evitar afectar los factores lábiles de la coagulación. Una vez descongelado deberán transfundirse a la brevedad, o bien conservarse entre + 2 °C y + 6 °C por un lapso que no exceda de 6 horas (8.6.2.8 NOM-253-SSA1,2012).

El plasma es usado en transfusión en varias enfermedades como la deficiencia adquirida o congénita, de los factores de la coagulación, la sobre anticoagulación por el

uso de antagonistas de la vitamina K, los sangrados hepáticos y la coagulación intravascular diseminada (CID). el PFC es la materia prima para la obtención del crioprecipitado (Ibarra, 2015).

## **4.2 Crioprecipitado**

El Crioprecipitado es la fracción proteica plasmática que permanece insoluble, contiene elementos importantes y específicos como son el VWF, Fibrinógeno, FVIII y FXIII por lo que el crioprecipitado es considerado importante en la medicina transfusional para el tratamiento frente a trastornos hematológicos, hereditarios o de pacientes que se someten a intervenciones médicas y quirúrgicas de alto riesgo entre otras. Cabe resaltar que de una unidad de sangre total solo se puede obtener una unidad de plasma fresco congelado o una unidad de crioprecipitado, pero no ambos ya que el crioprecipitado se obtiene a partir del plasma fresco congelado quedando este como plasma residual sin utilidad clínica específica (Ibarra,2015).

### **4.2.1 Preparación del Crioprecipitado**

Existen dos técnicas para la elaboración del crioprecipitado: I. La preparación por descongelación lenta del plasma fresco congelado a una temperatura controlada; y II. La de congelación con hielo seco y etanol. En el presente trabajo se realizó la preparación de crioprecipitado por la técnica de descongelamiento lento del plasma a una temperatura controlada (AABB, 2017).

El crioprecipitado se obtiene del descongelamiento del PFC adecuadamente procesado y conservado, se descongela a una temperatura controlada de 2 a 6 °C por un tiempo de 12 horas en un cuarto frío, o en un refrigerador de banco de sangre, el plasma descongelado debe centrifugarse inmediatamente después del descongelamiento a una velocidad de 3500 rpm para sedimentar el precipitado a una temperatura de 0 a 4 °C por 30 minutos. Posteriormente, se coloca el plasma centrifugado en una prensa con la bolsa en posición derecha, permitir que el plasma separado, fluya rápidamente dentro de una bolsa de transferencia (AABB, 2017). El crioprecipitado debe suspenderse con plasma sobrenadante hasta obtener un volumen final de 7 a 15 mL con el fin de prevenir la sobre carga hídrica (Carrillo and Garnica, 2011).

Cuando la temperatura del plasma descongelado supera los 2 °C, se pierde una gran cantidad de los factores de la coagulación en la capa sobrenadante. Por lo tanto, durante la descongelación o la separación de la capa de plasma no se debe permitir que la temperatura exceda de 2 °C. Se debe separar el plasma cuando aún queda una pequeña cantidad de hielo en la bolsa del plasma (lo que se conoce como consistencia de frappé) (Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, 2015).

De acuerdo con Bart y Cols., el crioprecipitado se debe congelar inmediatamente a una temperatura de - 30 °C o inferior, de tal manera que se obtenga una concentración adecuada del VWF y de los demás factores de coagulación. Para lograr esto se deben considerar los siguientes aspectos técnicos: venopunción correcta, de tal forma que el daño al tejido cutáneo sea mínimo; con el fin de evitar la coagulación del flujo sanguíneo, está debe de fluir en forma continua y mezclarse constantemente con el anticoagulante, esto es controlable si se usan basculas con sistema de agitación; y por último, prevenir al máximo la contaminación bacteriana evitando la apertura del sistema de las bolsas colectoras, de preferencia se deben utilizar sistemas cerrados de bolsas múltiples (Bart et al.; 2011).

En cuanto a los requerimientos de almacenamiento, los estándares de trabajo para servicios de sangre establecen que el crioprecipitado se deberá mantener a temperatura menor o igual a - 18 °C por un máximo de 12 meses (AAB,2017).

En el apartado 8.6.1.3 de la NOM-253-SSA1-2012 se indica que la vigencia se cuenta a partir de la extracción de la sangre de acuerdo con la tabla 1.

#### **4.2.2 Transfusión de Crioprecipitado**

Además de ser de gran ayuda en la corrección de la deficiencia de los factores de la coagulación I, VIII, XIII y VWF, el crioprecipitado también está indicado en las siguientes patologías: I. Hipofibrinogenemia, caracterizada por contener valores de fibrinógeno <100 mg/dL y sangrado microvascular difuso, deficiencia de Factor XIII, coagulopatía de consumo, su uso queda condicionado a tratamiento de la hemofilia A; II. Enfermedad de Von Willebrand tipo 2 y 3 en donde la síntesis de proteínas anormal produce VWF no

funcional a falta de concentrado específico; III. Tratamiento secundario de la EVW tipo 1 (Mintz,1999); y IV. En el tratamiento de la coagulopatía del paciente traumatizado, emergencias obstétricas, cirugía cardiovascular y la coagulación intravascular diseminada, aunque sigue siendo de uso común en países de gran desarrollo industrial, la transfusión de hemoderivados sigue ocupando el primer lugar. (Chavira et al.; 2021).

En un estudio controlado, García y Cols. (2018) evaluaron el uso de crioprecipitados en 30 pacientes sometidos a cirugía de aorta torácica que fueron tratados con plasma fresco congelado solo, o plasma fresco congelado más crioprecipitado. Se observó que a los pacientes a los que se les administro crioprecipitado experimentaron una pérdida de sangre significativamente menor y requirieron una cantidad muy baja de unidades de plasma fresco congelado.

Otro trastorno importante para la transfusión de crioprecipitados es en la hemorragia obstétrica, debido a que es una de las principales causas de muerte materna en el mundo. En otro estudio Chavira (2021) propone que el uso de crioprecipitados combinado con desmopresina ayudará en el manejo de la hemorragia. Por lo tanto, los sangrados obstétricos son susceptibles de prevención y tratamiento oportuno. En un estudio realizado en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de la Ciudad de San Luis Potosí entre los años, 2011 y 2015 se registraron 27,158 nacimientos, de los cuales 19,569 fueron partos y 7,589 fueron cesáreas. En total, de esa población se registraron 657 hemorragias obstétricas. De acuerdo con los registros del banco de sangre de este hospital, la transfusión de Crioprecipitados fue mínima (Fernández et al.; 2017).

A través del proyecto “Seguridad de las Transfusiones Sanguíneas”, la OMS indica que los países deben de realizar programas nacionales que aseguren la calidad de los hemocomponentes y mantenerlos siempre en stock. De igual forma se debe atender las disposiciones referentes a la transfusión a través de las normas y la asistencia requerida para llevar a cabo los procesos necesarios a todos los continentes y, de esta forma, asegurar la entrada universal de hemocomponentes y derivados. (OMS, 2020).

Para su transfusión, el crioprecipitado debe descongelarse a 37 °C en baño maría u otro equipo destinado para tal fin. En caso de utilizar baño maría, debe evitarse la

contaminación los puertos de entrada de la bolsa (NOM-253-SSA1,2012). Los crioprecipitados deben transfundirse inmediatamente después de descongelados o dentro de la siguiente hora, de lo contrario, deben de descartarse. Usualmente se suministran como una unidad individual o como una unidad *pool* de 6 o más unidades individuales que han sido combinadas (AABB, 2017).

Todos los hemocomponentes deben ser administrados a través de un equipo estéril libre de pirógenos y con un filtro capaz de retener coágulos, fibrina y otras partículas dañinas para el receptor de la unidad. El equipo estándar de transfusión incluye una cámara de goteo con un filtro en línea, con un tamaño de poro de 170 - 260  $\mu\text{m}$  (Guía sobre transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, CNTS, 2015). La transfusión sanguínea debe de estar vigilada por el conjunto de procedimientos a lo largo de toda la cadena transfusional. (hemovigilancia).

De acuerdo con García (2018), se determina que los crioprecipitados cuentan con la suficiente calidad para su indicación terapéutica cuando este contenga el fibrinógeno  $\geq 150 \text{ mg / dL}$ , FVIII  $\geq 70 \text{ UI}$  y VWF  $\geq 100 \text{ UI}$ , y estos podrán ser transfundidos en protocolos de transfusión masiva, en VWE y deficiencia del Factor VIII (García, 2018).

Para el caso de EVW tipo I, existe discusión respecto de los valores de corte sugeridos para su diagnóstico o tratamiento.

En un estudio realizado por Vargas y Cols. (2020) se determinó que de las 8,305 transfusiones realizadas en un hospital de Costa Rica en 2018 solo el 1.9 % correspondieron a crioprecipitados, por lo que consideran importante dar a conocer los beneficios que tiene el uso de crioprecipitados, ya que su uso es mínimo (Vargas et al.;2020).

Otro punto para considerar su importancia es que la terapia con crioprecipitados ayudará a la población de bajos recursos que no cuenta con el capital económico suficiente para utilizar una terapia alternativa como lo sería el uso de hemoderivados, por ejemplo, el concentrado de Fibrinógeno.

De acuerdo con información del CNTS, en México no existe una estimación real del número de transfusiones de crioprecipitados debido a que en el informe de egresos

y bajas incluye unidades de sangre fraccionada por componentes, unidades de plasma fresco empleado para obtener crioprecipitados, unidades transfundidas, unidades suministradas a instituciones públicas y privadas, unidades enviadas para la elaboración de hemoderivados y unidades destinadas al control de calidad, así como las unidades reportadas al inicio del año y las cuales fueron susceptibles de uso terapéutico, o bien destino final. Actualmente se ha determinado que el formato de informes mensuales de sangre no es 100 % operable y se está adecuando a las recomendaciones dictadas por la OMS. La tabla 2 muestra los datos de egresos y bajas.

#### **4.2.3 Control de Calidad del Crioprecipitado**

El banco de sangre debe garantizar que el crioprecipitado y los demás hemocomponentes sean seguros y de calidad, que representen el menor riesgo de eventos adversos asociados a la transfusión, que sea de gran beneficio terapéutico para el receptor, además de prever por la seguridad del donador. Esto se logra si se cumplen las normas establecidas para ello. Por otra parte, es necesario cambiar la cultura de donación de sangre en la población mediante el desarrollo de programas de aseguramiento de la calidad que envuelvan en su totalidad todos los procesos que se llevan a cabo en los bancos de sangre y/o los servicios de transfusión sanguínea (Hernández et al.;2005).

Para lograr el aseguramiento de la calidad, la OPS en 2012 indicó que:

*“Los servicios de banco de sangre desarrollaran, documentaran e implementaran en forma efectiva procedimientos del sistema de calidad que aseguren el cumplimiento de los requerimientos de estos estándares y de la política de calidad de los servicios de banco de sangre. Para el propósito de estos estándares, la extensión y el nivel de detalle de los procedimientos que forman parte del sistema de calidad dependerán de la complejidad del trabajo, de los métodos usados, de las destrezas y capacitaciones necesarias por parte del personal encargado de desarrollar la actividad”.*

La evaluación del control de calidad del crioprecipitado a nivel internacional se realiza basado en los requisitos establecidos por la FDA, el Consejo Europeo y la AABB. Al realizar este control, los datos obtenidos revelaran variaciones previamente no

reconocidas de procedimientos validados. La detección temprana proporcionará un enfoque proactivo para la identificación a tiempo y solución de un problema que se pueda estar dando durante la producción (AABB,2016). Los requisitos de calidad dados por estos consejos son referidos en la tabla 3.

En un estudio realizado por Ramírez y Cols. (2011) se hace mención del volumen como uno de los parámetros de control de calidad de hemocomponentes, el cual no debe ser mayor a 15 mL, sus resultados indican que todos los crioprecipitados evaluados cumplieron con las especificaciones dadas en sus manuales de control de calidad de hemocomponentes.

Chávez en 2016, en un Hospital de Perú realizó un estudio comparativo entre las dos técnicas de preparación del crioprecipitado: 1.- la técnica con hielo seco y etanol, 2.- la técnica de descongelamiento lento a temperatura controlada y reviso si había diferencias en los parámetros a evaluar del control de calidad del crioprecipitado, sus resultados concluyeron que la técnica de descongelamiento lento a temperatura controlada es mejor (Chávez,2016).

En ninguno de estos trabajos se hace referencia a la cuantificación de la concentración del VWF.

En México, el CNTS y la NOM-253-SSA1-2012 en su capítulo 8.6.3.3. menciona los lineamientos de los parámetros de calidad que deben realizarse a los crioprecipitados antes de ser utilizados para transfusión, la calidad de los crioprecipitados será variable ya que depende de la eficacia del proceso de producción y de la variabilidad biológica entre los donantes de sangre. El punto 8.6.3.4 de esta Norma Oficial indica que para las mezclas de crioprecipitados relativos al volumen y contenidos de FVIII coagulante, Fibrinógeno y Factor Von Willebrand, serán iguales a la resultante de multiplicar los valores obtenidos correspondientes por el número de unidades que integre la mezcla. En la tabla número 4 se mencionan los requisitos que deben reunir. Realizar el control de calidad a los crioprecipitados permitirá observar si hay discrepancias en los resultados y de esta forma realizar medidas correctivas garantizando la calidad y confiabilidad del crioprecipitado, se requiere realizar consensos con los bancos de sangre para dar a

conocer los valores obtenidos en la determinación de la concentración del VWF y dar a conocer los beneficios que tiene este hemocomponente (Dueñas, 2003).

Es requisito indispensable realizar el control de calidad de los crioprecipitados y contar con un stock de este hemocomponente en los bancos de sangre, es de suma importancia determinar la concentración del VWF y verificar si su concentración cumple con el mínimo requerido y evaluar los estándares de calidad en el método de preparación, de esta manera cumplir con el objetivo de ser un producto viable para ser transfundido (AABB, 2012).

### **4.3 Factor Von Willebrand**

El VWF fue descrito por primera vez por el médico finlandés Erick Von Willebrand en 1926. Posteriormente en 1950 se reportó que el VWF se asocia con la disminución de la actividad del FVIII que al transfundir plasmas frescos congelados corregía su concentración. En la década de los 60 el médico Noruego Christian Borchgrevink describió los primeros indicios del papel del VWF en la agregación plaquetaria. A finales de 1985, el gen del VWF es aislado y en 1989 se establece su estructura (Rick,2018).

El VWF es una glicoproteína multimerica de alto peso molecular que oscila entre 10,000 a 20,000 KDa, es sintetizado en las células del endotelio vascular y los megacariocitos y se mantiene viable en plasma durante 12 a 16 horas. Sus funciones son como mediador en la adhesión plaquetaria a los lugares donde hay daño vascular al unirse al complejo lipoproteico de membrana GpIb/IX y a la colágena en el subendotelio vascular, facilita la agregación plaquetaria a través de la unión al receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa, se une al FVIII para evitar que sea degradado por la proteína C activada en el flujo sanguíneo (Sadler,1998).

El VWF se encuentra en el plasma sanguíneo y se forma en el endotelio en los cuerpos de Weibel-Palade en los megacariocitos, específicamente en los gránulos alfa y en tejido conectivo (subendotelial). Al ser inductor de la función plaquetaria ayuda en la formación de un coágulo para prevenir el sangrado (Springer, 2011).

El gen que codifica al VWF se encuentra en el cromosoma 12 y está formado por 52 exones. Una vez sintetizados los monómeros pro VWF se unen entre ellos por medio de puentes bisulfuro en su zona carboxi-terminales para dar lugar a los dímeros, a la vez que atraviesan el retículo endoplasmático y aparato de Golgi. Los dímeros son empaquetados en los cuerpos de Weibel-Palade, en las células endoteliales o en los gránulos alfa de las plaquetas (Castaman,2013).

El monómero básico de VWF es una proteína que consta de 2050 aminoácidos, cada monómero contiene varios dominios con una función específica: dominio D/D3 que une al Factor VIII, el dominio A1, que se une al receptor GP1 de las plaquetas y a la heparina, el Dominio A3 que se une al colágeno, el Dominio C1 que se une a la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 de las plaquetas cuando se activan, el nudo de cisteína (extremo C-terminal de la proteína que el VWF comparte con el Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la Gonadotropina Coriónica Humana. ( $\beta$ -HCG) (Hernández,2015).

El VWF es una de las proteínas que portan los antígenos del sistema ABO. Entre los factores modificadores de la concentración del VWF además del grupo sanguíneo también se encuentran la edad., Se ha identificado que las personas con grupo sanguíneo O tienen una menor concentración de VWF, seguido por los grupos A y B, mientras que las personas de grupo AB tienen mayor concentración del factor. La disminución del VWF en personas del tipo O se asocia a que el VWF realiza procesos de N- y O-glicosilación, donde tienen participación los hidratos de carbono de los grupos sanguíneos (Márquez et al;2022). En individuos de grupo sanguíneo O, la glicosilación generara una exposición más alta a la metaloproteasa ADAMTS-13 cuya función es degradar los multímeros del VWF, contribuyendo a la disminución de la vida media del VWF y, por ende, a las concentraciones bajas de VWF en el plasma de individuos con este grupo sanguíneo. La metal proteína ADAMTS13 es una enzima que se encuentra en concentraciones elevadas en personas del grupo no O, lo cual incitará un mecanismo de compensación que conduce a este aumento previniendo un estado de hipercoagulabilidad (Proaño et al.; 2021).

Otros estudios mencionan que a partir de los 40 años existe un aumento permanente del VWF plasmático. Por otro lado, se ha observado que en mujeres

afroamericanas los niveles de VWF se encuentran elevados de 2-3 veces durante el embarazo y puerperio, comparado con otras etnias, por lo que se concluye que los polimorfismos genéticos son un factor determinante (Nagy and Vargas,2016).

Se ha determinado que la presencia de antígenos A o B pueden ejercer una función protectora para el aclaramiento y acción de la proteólisis por ADAMTS-13.

De acuerdo con Gallineros y Cols. (2020) la relación del grupo ABO con FVIII y FVW, es atribuible a la supervivencia más corta del VWF en los individuos de grupo O, lo que promueve una velocidad más rápida de aclaramiento y, por ende, una disminución plasmática. Sin embargo, no se descarta que otros factores intervengan en la eliminación del VWF (Proaño et al;2021).

Otros estudios muestran la relación entre el grupo sanguíneo y los niveles de VWF donde se evidenció que el antígeno del grupo sanguíneo ABO ejerce un efecto importante en la concentración plasmática VWF, ya que los individuos portadores de un alelo O (AO y BO) tienen niveles plasmáticos significativamente más bajos del VWF y del FVIII que aquellos que no lo presentan (AA, AB y BB). Además, otro factor que influye en la disminución del VWF es el sexo de los individuos (Nagy and Varga ,2016).

## **5. Metodología**

### **5.1 Tipo de estudio**

Estudio cuantitativo en el cual el alcance es descriptivo.

### **5.2 Diseño metodológico**

Estudio que por la actitud del investigador se considera observacional y transversal de acuerdo con la cinética del estudio

### **5.3 Espacio y Tiempo**

El presente trabajo se realizó en el estado de San Luis Potosí en el periodo de septiembre 2020 a agosto 2022.

### **5.4 Universo**

El universo del estudio está conformado por donadores de sangre masculinos del estado de San Luis Potosí.

### **5.5 Muestra**

No se calculó el tamaño de la muestra, el número de participantes se asignó de manera arbitraria con PFC donados por el Hospital General de Valles, siendo el tamaño de la muestra de 22 participantes ( $n = 22$ ).

### **5.6 Criterios de inclusión**

En este estudio se utilizaron crioprecipitados obtenidos de PFC de donadores del sexo masculino de población potosina con un rango de edades entre 18 a 52 años.

### **5.7 Criterios de no inclusión**

No se incluyeron PFC procedentes de donadores de sangre del sexo femenino debido al riesgo de antecedentes de aloinmunización por causas tales como embarazo.

Por este motivo, la NOM- 253-SSA1-2012 sugiere no permitir donantes mujeres con más de cuatro embarazos.

### **5.8 Muestra del crioprecipitado**

Las unidades de crioprecipitado se descongelaron en baño maría a 37°C por 7 minutos, se homogeneizaron y se tomó en un tubo cónico tipo Falcón una alícuota de 5 mL, para su posterior análisis.

### **5.9 Cuantificación de la concentración del VWF**

Para la determinación de la concentración del VWF fue necesario realizar la cuantificación de las proteínas totales con el método del ácido bicinónico (BCA: Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, EUA) con el objetivo de establecer la dilución de trabajo y que se encontrara dentro de la linealidad del método (Tabla 6), se utilizó una curva estándar de albumina con un rango de 0-1200 µg/mL, con una dilución 1:10 del lisado total en solución sacarosa; en una placa de 96 pozos se colocaron 25 µL de muestra y 250 µL del reactivo BCA, se incubó (incubador Stabletemp. De cole-Parmer) a 37 °C por 30 minutos en la obscuridad, se leyeron absorbancias a 570 nm en Mulstiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA).

La cuantificación del antígeno del VWF se realizó por el método de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), con el reactivo Human VWF-A2 Elisa Kit PicoKine, (Boster Biological Technology, 394B Valley Ave. Pleasanton, (CA94565 US). Se requirió de un incubador (Stabletemp. De cole-Parmer) y un lector de placas (Thermo Scientific Mulstiskan FC, Waltham USA), se procesaron las muestras de acuerdo con la técnica proporcionada por el proveedor (Inserto del Reactivo Human VWF-A2 Elisa Kit PicoKine).

Todos los reactivos se usaron a una temperatura de 37 °C, utilizando un Wash Buffer con pH 7.48, el estándar se preparó reconstituyendo con 1 mL de diluyente de muestra (Tabla 5).

En una microplaca de 96 pozos se colocaron 100 µL del estándar y muestras con 100 µL de diluyente se incubó por 90 minutos a 37 °C, se descarta el líquido sobre papel

absorbente se agregan 100  $\mu\text{L}$  del preparado de anticuerpos antihumano VWF 1X Biotylated se incubo por 60 minutos a 37 °C pasado el tiempo se lavó la placa tres veces con 300  $\mu\text{L}$  del 1X Wash-Buffer, sé agregaron 100  $\mu\text{L}$  del preparado 1X Avidin-Botín-Peroxidasa complex se incubo 30 minutos a 37 °C al final del tiempo se lava la placa cinco veces con 300  $\mu\text{L}$  del 1X Wash-Buffer, se agregan 90  $\mu\text{L}$  del reactivo revelador de color se incubo en lugar obscuro por 20 minutos a 37 °C (color azul los 4 primeros pozos el restante es transparente). Se agregan 100  $\mu\text{L}$  de la solución Stop (el color cambia de azul a amarillo) a los 30 minutos se leyó absorbancia a 450 nm. (Thermo Scientific Multiskan FC, Watham USA). Las especificaciones del método se muestran en la tabla número 6.

### **5.10 Análisis Estadístico**

En este estudio se hizo uso de la estadística descriptiva, mediante el cálculo de la media, mediana y moda (medidas de tendencia central) de la muestra total de los crioprecipitados.

También, se realizó el cálculo de la desviación estándar muestral (como medida de dispersión) de la concentración del VWF.

Así mismo, se describió a través de la media y la desviación estándar la concentración del VWF para las variables edad y grupos sanguíneos, al igual que para el volumen. Mientras que cada variable se describió de acuerdo con el: rango, media, moda, mediana y desviación estándar muestral. Excepto para los grupos sanguíneos, donde solo se describe por la moda.

Se utilizo la prueba de Sturges para realizar el cálculo de los intervalos en las variables edad y volumen; para los grupos sanguíneos se utilizaron las categorías A, B y O.

## **6. Resultados y Discusión**

### **6.1. Concentración del VWF.**

Se obtuvieron un total de 22 crioprecipitados ( $n = 22$ ) mediante los parámetros estandarizados de centrifugación de plasma mencionados en la metodología. A los que posteriormente se les determinó la concentración del VWF por el método de ELISA, en la tabla 7 se muestran los resultados finales del estudio realizado.

Al conjunto de datos de la concentración del VWF en la muestra, se realizaron cálculos de los parámetros estadísticos descriptivos, siendo la concentración media de la muestra de 280.3 UI, la moda de 300 UI, la mediana de 283 UI y presentando una desviación estándar de 44.9 UI.

A partir de los resultados obtenidos se observa que los crioprecipitados analizados contienen una concentración de VWF superior a 100 UI, la concentración obtenida cumple con lo establecido para la aceptación del control de calidad interno (NOM 253-SSA1-2012) para el crioprecipitado, siempre y cuando se realice bajo el mismo método de preparación establecida en esta investigación, por lo que no hay que hacer ninguna comparación entre ellos.

En la figura 1 se ilustran los datos de la concentración del VWF, para validar la hipótesis de que: los crioprecipitados obtenidos mediante el método de descongelamiento lento y temperatura controlada aplicado a donadores de sangre potosinos contienen la concentración del VWF mínima requerida por la NOM - 253-SSA1-2012.

La cuantificación del VWF es uno de los parámetros de control de calidad interno para la valoración del crioprecipitado de acuerdo con el marco legal mexicano. Sin embargo, en el estado de San Luis Potosí no lo realiza ninguna institución; por lo tanto, no hay datos registrados. A nivel nacional, no hay publicaciones de valores obtenidos de este parámetro en crioprecipitados.

Por lo que este estudio sienta un antecedente de la concentración del VWF en población mexicana.

Mientras tanto a nivel internacional solo existen menciones del VWF como proteína de alto peso molecular presente en los crioprecipitados y como un parámetro de realización para el control de calidad interno por la AABB.

No se encontraron estudios directos relacionados con la cuantificación del VWF en crioprecipitados de donadores de sangre en ninguna otra población.

## **6.2 Concentración del VWF de acuerdo con el volumen.**

El volumen de cada uno los crioprecipitados de la muestra se encuentran en un rango mínimo de 7 mL y un máximo de 10 mL, con una media del volumen de 8.4 mL, una moda de 7 mL, mediana de 8.5 mL y una desviación estándar de 1.1 mL. Por su parte, la ley de Sturges cuya formula es  $K = 1 + 3,3 \log N$ , nos indicó que el número de las clases del volumen fueron de 4, con una amplitud de 0.5. De acuerdo con la literatura se afirma que el volumen es un ítem de suma importancia; al tener un volumen pequeño evitara la sobre carga hídrica en el paciente (Carrillo and Garnica, 2011), otros estudios mencionan de igual manera manejar siempre un volumen bajo no mayor a 15 mL (Ramírez, 2011). Es de resaltar que los resultados de este estudio sugieren que a menor volumen del crioprecipitado mayor concentración media del VWF, tal como se observa en la figura 3. No obstante, de manera general el volumen del crioprecipitado no parece afectar la calidad de los crioprecipitados ya que todas las muestras cumplen con la concentración mínima requerida de VWF según la NOM-253-SSA1-2012.

## **6.3 Concentración del VWF de acuerdo con la edad.**

Las edades de los donadores se encuentran en un rango mínimo de 18 y un máximo de 52 años, con una media de 38.3 años, con una moda de 35 años, una mediana de 40 años y una desviación estándar de 9.7 años. Para el cálculo de los intervalos de edad se utilizó la ley de Sturges ya antes mencionada en el volumen, las clases fueron 4, con una amplitud de 10 años, esto lo podemos analizar en la figura 2.

De acuerdo con la literatura analizada la edad es una variable que influye en la concentración del VWF, a partir de los 40 años habrá un aumento permanente del VWF plasmático (Rick,2018). En otro estudio realizado por Wong (2020) se menciona que la edad es un factor de alteración en las concentraciones del VWF. En este estudio se observa que el rango de edades de 40 - 49 y de 50 – 59 años fueron los que tuvieron las concentraciones más altas de VWF con una media respectiva de 298 UI y 283.2 UI.

Esto último difiere con lo mencionado por (Rick, 2018) ya que no se observa un aumento permanente, sino más bien un pico de mayor concentración del VWF en el grupo etario de 40 a 49 años (figura 2).

#### **6.4 Concentración del VWF de acuerdo con los grupos sanguíneos.**

De acuerdo con Márquez y Cols. (2019), se determinó que existe una marcada disminución del VWF en individuos del grupo O debido a que la supervivencia de dicho factor es más corta en relación con los otros grupos; además, otra posible explicación es la influencia de los antígenos ABO en presencia del antígeno H, el cual influye directamente en los niveles bajos del VWF.

En estas observaciones se hace referencia a la EVW, Márquez y Cols. (2022) mencionan que las personas de tipo AB son quienes presentan mayor concentración de dicho factor y que las personas adultas con sangre de tipo O tienen aproximadamente entre el 25 % al 30 % menos concentración VWF con respecto a adultos con grupos sanguíneos tipo A, B o AB. Pero no se han hecho estudios relacionados a las concentraciones del VWF de acuerdo con personas sanas como lo son los donadores de sangre.

Otros estudios realizados por Gallineros y Cols. (2021) menciona que la vida del VWF es más corta en los individuos de grupo O, que promueve una velocidad más rápida de aclaramiento y, por ende, una disminución en el plasma. Sin embargo, no se descarta que otros factores intervengan en la eliminación del VWF. Los resultados de las concentraciones del VWF con relacion a los grupos sanguíneos se observan en la figura 4.

En el presente estudio, los resultados obtenidos nos indican que los crioprecipitados pertenecientes a los donadores del grupo sanguíneo O ,tienen una mayor concentración del VWF ,contrario a lo mencionado en la bibliografía, donde se observó un comportamiento distinto, el número de crioprecipitados estudiados del grupo sanguíneo O fueron 6, del grupo sanguíneo A Y B fueron 8 de cada uno respectivamente, obteniendo una media entre ellos de 320.4 UI a diferencia de los de grupo sanguíneo A que tiene una media de 253 UI y el grupo B una media de 241.1 UI.

Esto no necesariamente significa que sea la única variable de la existencia de niveles bajo del VWF, además está la edad, sexo entre otras, aunque como se mencionó anteriormente no hay estudios relacionados con los crioprecipitados en población mexicana. (Nagy and Vargas, 2016).

## 7. Conclusiones

Es necesario realizar la evaluación del control de calidad de los hemocomponentes para cumplir los requisitos establecidos a nivel internacional por la FDA, El Consejo Europeo, la AABB y a nivel Nacional por la NOM-253-SSA1-2012, los datos del control de calidad revelaran variaciones previamente no reconocidas de procedimientos ya validados, la detección oportuna proporciona un enfoque proactivo para la identificación temprana y resolución de un problema que se pueda dar durante la producción.

De acuerdo con la revisión bibliográfica y de los resultados obtenidos se concluye que la preparación de crioprecipitado mediante el método de descongelamiento lenta y a una temperatura controlada del plasma fresco congelado es la correcta ya que se obtuvieron los valores esperados en la concentración del VWF, además se cumple con el control de calidad interno establecido en la NOM-253-SSA1-2012 al tener concentraciones superiores de 100 UI de esta forma se garantizara al paciente que al recibir una transfusión de crioprecipitado, este cumple con los ítems requeridos para realizar su función.

En cuanto al volumen por ser una parámetro que se debe considerar para el control de calidad interno de los crioprecipitados los resultados obtenidos cumplen con este ítem, estudios mencionan un volumen no mayor a 15 mL por unidad de crioprecipitado.

No se cumplen ciertos supuestos en cuanto a que la concentración del VWF debe ser mayor en el grupo A y B, al ser una investigación piloto, queda abierto para realizar otros estudios donde se considere un número mayor de muestras y un número mayor de cada uno de los grupo sanguíneo ABO para realizar la comprobación. De acuerdo con Márquez y Benites (2022) se ha identificado que las personas de grupo sanguíneo O, tienen menor concentración de VWF seguidos por los grupos A y B, finalmente las personas del grupo sanguíneo AB son quienes presentan mayor concentración de dicho factor.

Los adultos con sangre de grupo sanguíneo O tienen aproximadamente entre el 25 % al 30 % menos concentración del VWF con respecto a adultos con grupos sanguíneos A, B, o AB.

Por lo tanto, el VWF de un individuo de grupo sanguíneo O, disminuye la glicosilación, generando así una exposición mayor a enzimas como la metaloproteasa ADAMTS-13, esta podría ser una de las causas de que las personas del grupo sanguíneo O tengan un VWF con una sobrevida disminuida y consecuentemente valores más bajos del VWF en plasma.

En este estudio piloto no hay diferencia en la concentración con respecto al grupo sanguíneo, pero se observó que el grupo sanguíneo A es el que tiene una ligera baja de concentración con respecto a la concentración del grupo sanguíneo O.

La población analizada del tipo sanguíneo O tiene un ligero incremento en la media de la población A y B, sin embargo, este cambio no es significativo. Es necesario incrementar el número de muestras para aumentar la robustez del estudio y poder apreciar las diferencias en los niveles de VWF entre los grupos de estudio.

## 8. Referencias

*Administration of blood components.* (s. f.). BSH. Recuperado 24 de abril de 2024, de <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/administration-of-blood-components>.

Almeida Neto, C. D., Mendonça, M. C., Braga, M. C., Ghaname, F. S., Gobette, F. O. S., Pires, V. S. P., Ganme, A. & Ghaname, J. N. (2008). Púrpura trombocitopênica trombótica - remissão completa em paciente com mau prognóstico após tratamento com plasmaférese terapêutica e rituximabe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(1). <https://doi.org/10.1590/s1516-84842008000100020>

Anaya, C. F. C., López, A. A., & Torres, A. Á. (2021). Enfermedad de Von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto. Reporte de caso. *Revista de la Facultad de Medicina*, 64(2), 31-37.  
<https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.2.05>

Bermúdez, Z. M. V. (2020). Evaluación del cumplimiento de la norma para la transfusión de sangre en un hospital de Costa Rica. *Horizonte Sanitario*, 19(1).  
<https://doi.org/10.19136/hs.a19n1.3333>

Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jiménez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. D., Agno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., . . . Lip, G. Y. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease:

Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 75(23), 2950-2973.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

Bravo-Lindoro, A. G. (2018). Hemovigilancia y transfusión en México. *Hematol Méx*, 19(3), 105-108. [https://www.medigraphic.com/cgi-](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83490)

[bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83490](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83490)

Chang, L., Zhao, L., Gong, H., Wang, L., & Wang, L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1631-1633. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>

*Datos y estadísticas | CDC*. (2020, October 26). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/Ncbddd/Spanish/Vwd/Data.Html>

De La Transfusión Sanguínea, C. N. (n.d.). *NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos*. gov.mx. <https://www.gob.mx/cnts/documentos/norma-oficial-mexicana-nom-253-ssa1-2012-para-la-disposicion-de-sangre-humana-y-sus-componentes-con-fines-terapeuticos>

De Lourdes Gutiérrez López, M., Domínguez, A. C., & De Jesús Montelongo, F. (2019). Papel del índice de choque en embarazadas del tercer trimestre con hemorragia

obstétrica para requerimiento transfusional atendidas en el Hospital General «Las Américas». *Medicina Crítica*, 33(1), 15-20. <https://doi.org/10.35366/86334>

De Salud, I. N. (2023). Boletín epidemiológico semanal 08 de 2023. *Boletín Epidemiológico Semanal*, 1-34. <https://doi.org/10.33610/23576189.2023.08>

eLearning Platform. (2022, June 10). *Preparación de crioprecipitado a partir de sangre de un solo donante - eLearning Platform*.  
<https://elearning.wfh.org/es/resource/preparacion-de-crioprecipitado-a-partir-de-sangre-de-un-solo-donante/>

Estcourt, L. J., Birchall, J., Allard, S., Basse, S., Hersey, P., Kerr, J. P., Mumford, A. D., Stanworth, S., & Tinegate, H. (2016). Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 176(3), 365–394.  
<https://doi.org/10.1111/bjh.14423>

Fernández-Lara JA, Toro-Ortiz JC, Martínez-Trejo Z, De la Maza-Labastida S, Villegas-Arias MA. (2017). *Tasa de hemorragia, histerectomía obstétrica y muerte materna relacionada*. *Gineco. Obste.Mex.*52(4):247-253 tomado de la página web:[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412017000400006&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412017000400006&script=sci_abstract&tlng=es)

*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM.* (n.d.). European

Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.

<https://www.edqm.eu/en/blood-guide>

Hernández, A. G., Vega, C. G. B., De León Ponce, M. A. D. & Garduño, J. C. B. (2010). Cuidados intensivos en ginecología y obstetricia en el Hospital General de México. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 25(4), 211-217. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2011/ti114e.pdf>

Hernández-Zamora, E., Zavala-Hernández, C., Quintana-González, S. & Reyes-Maldonado, E. (2015). Enfermedad de Von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. *Cirugía y Cirujanos*, 83(3), 255-264. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.010>

James, A. H., Kouides, P. A., Abdul-Kadir, R., Edlund, M., Federici, A. B., Halimeh, S., Kamphuisen, P. W., Konkle, B. A., Martínez-Perez, O., McLintock, C., Peyvandi, F. & Winikoff, R. (2009). Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *American*

James, P. D. & Goodeve, A. C. (2011). von Willebrand disease. *Genetics in Medicine*, 13(5), 365-376. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3182035931>

Kitchen, S., Hayward, C. P., Négrier, C., & Dargaud, Y. (2010). New developments in laboratory diagnosis and monitoring. *Haemophilia*, 16(s5), 61-66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02295.x>

Márquez-Benítez, Y., Lancheros-Silva, A. M. & Díaz-Chaves, E. (2019). Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de Von

Willebrand. *Universidad y Salud*, 21(3), 277-287.  
<https://doi.org/10.22267/rus.192103.165>

Matos, R. M., Da Costa Godoy, R., Da Cunha Gobbo, M., Lian, J., & Duz, G. L. (2007). Rinoplastia em paciente com doença de Von Willebrand: relato de caso. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 57(6). <https://doi.org/10.1590/s0034-70942007000600011>

McLaughlin, D., & Kerr, R. (2017). Management of Type 2B von Willebrand Disease during Pregnancy. *Acta Haematologica*, 137(2), 89–92.  
<https://doi.org/10.1159/000453389>

McClelland, D. B. L., Franklin, I., & Pirie, E. (2010). *Manual of Optimal Blood Use: Support for Safe, Clinically Effective and Efficient Use of Blood in Europe*.

Moyado, H. R., García, E. Q., & Arregui, M. H. M. (2004). *El banco de sangre y la medicina transfusional*. Ed. Médica Panamericana.

Nichols, W. L., Hultin, M. B., James, A. H., Manco-Johnson, M., Montgomery, R. R., Ortel, T. L., Rick, M. E., Sadler, J. E., Weinstein, M. J., & Yawn, B. P. (2008). von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)<sup>1</sup>. *Haemophilia*, 14(2), 171–232. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x>

Polok, K. J., Górka, J., Kaczmarek, B., Iwaniec, T., Iwaszczuk, P., Musiał, J. & Szczeklik, W. (2019). Impact of Arterial Procedures on Coagulation and Fibrinolysis – A Pilot Study. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 34(3). <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0238>

Purvis, A. R., Gross, J., Dang, L. T., Huang, R. H., Kapadia, M., Townsend, R. R. & Sadler, J. E. (2007). Two Cys residues essential for von Willebrand factor multimer assembly in the Golgi. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(40), 15647-15652. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705175104>

Rafiee, M. H., Kafiabad, S. A. & Maghsudlu, M. (2021). Analysis of blood donors' characteristics and deferrals related to COVID-19 in Iran. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2), 103049. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.103049>

Raturi, M. & Kusum, A. (2020). The blood supply management amid the COVID-19 outbreak. *Transfusion Clinique et Biologique*, 27(3), 147-151. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.04.002>

Retter, A., Wyncoll, D., Pearse, R., Carson, D., McKechnie, S., Stanworth, S., Allard, S., Thomas, D., & Walsh, T. (2012). Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *British Journal of Haematology*, 160(4), 445–464. <https://doi.org/10.1111/bjh.12143>

Roback, J. D. (2011). *Technical manual*. American Association of Blood Banks (AABB).

Rodeghiero, F., Castaman, G. & Toso, A. (2009). Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *Hematology*, 2009(1), 113-123. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.113>

Robertson, J., Lillicrap, D. & James, P. D. (2008). von Willebrand Disease. *Pediatric Clinics of North America*, 55(2), 377-392. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2008.01.008>

Sadler, J. E. (1998). BIOCHEMISTRY AND GENETICS OF VON WILLEBRAND FACTOR. *Annual Review of Biochemistry*, 67(1), 395-424. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.395>

Stainsby, D., MacLennan, S., Thomas, D., Isaac, J. & Hamilton, P. J. (2006). Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal of Haematology*, 135(5), 634-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x>

1146/annurev.biochem.67.1.395

Shot Annual Reports and Summaries - Serious hazards of transfusion. (2023, September 7). Serious Hazards of Transfusion. <https://www.shotuk.org/shot-reports/>

Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. (2015). *Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos* (5th ed.) [Pdf]. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular.

Springer, T. A. (2011). Biology and physics of von Willebrand factor concatamers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 130–143. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04320.x>

Stainsby, D., MacLennan, S., Thomas, D. G., Isaac, J. P., & Hamilton, P. J. S. (2006).

Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal Of*

*Haematology*, 135(5), 634-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x>

Target Information Systems Ltd. (2018). *Better Blood Transfusion. Learn Cell Salvage.*

JPAC - transfusión Guidelines. Recuperado 12 de diciembre de 2015, de

<https://www.transfusionguidelines.org/uk-transfusion-committees/national-blood-transfusion-committee/patient-blood-management>

Verma, D. R., Jones, M. J., Catling, D. S., Isaac, D. J., Howard, D. F. & Milton, M. S.

(2009b). Blood transfusion and the anesthetist: Intra-operative cell salvage.

*Association of Anesthetists*. <https://doi.org/10.21466/g.btata-i.2009>

Warwick, R. M., & Modi, N. (1995). Guidelines for the administration of blood products.

*Archives Of Disease In Childhood*, 72(5), 379-381.

<https://doi.org/10.1136/adc.72.5.379>

Wee, P. M. Y. K., Thomas, D. D., Verma, D. R., Jones, M. J., Catling, D. S., Isaac, D. J.,

Howard, D. F. & Milton, M. S. (2009). Blood transfusion and the anesthetist: Intra-operative cell salvage. *AAGBI SAFETY GUIDELINE.*

<https://doi.org/10.21466/g.btata-i.2009>

World Health Organization. (2017). *A Guide to Establishing a National Hemovigilance*

*System.*

Yepes-Vanegas A. (2013). *Auditoría y Evaluación del Proceso de Transfusión*

*Sanguínea en el banco de sangre de la clínica Cardio vid.* Trabajo de Intervención

para optar al título de Auditor en Salud Medellín. Universidad CES [Internet].  
2013 [Citado 17 de abril de 2019]  
Disponible: <https://studylib.es/doc/8565326/auditoría-y-evaluación-del-proceso-de-transfusión>

Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2), 199–213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>

## 9. Anexos

### 9.1 Tablas y figuras

Tabla 1. Conservación y vigencia de las unidades de crioprecipitado.

	Temperatura de conservación	Intervalos máximos de vigencia
Crioprecipitado	25 °C o inferior	36 meses
	18 °C – 25 °C	0-3 meses

Tabla 1. A menor temperatura es mayor el tiempo de conservación del crioprecipitado. Fuente: NOM- 253-SSA1-2012

Tabla 2. Egresos y bajas de crioprecipitados del CNTS.

Entidad federativa	Egresos	Entidad Federativa	Egresos	Entidad federativa	Egresos
Aguascalientes	1,665	Guerrero	0	Querétaro	41
Baja California	592	Hidalgo	714	<b>San Luis Potosí</b>	<b>1,045</b>
Baja California sur	303	Jalisco	10,108	Sinaloa	52
Campeche	112	México	4,785	Sonora	743
Coahuila	743	Michoacán	1,521	Tabasco	0
Colima	144	Morelos	300	Tamaulipas	515
Campeche	262	Nayarit	58	Tlaxcala	214
Chiapas	1,568	Nuevo León	8,536	Veracruz	2,140
Ciudad de México	24,07	Oaxaca	1,588	Yucatán	792
Durango	0	Puebla	2,165	Zacatecas	399
Guanajuato	904	Querétaro	1,254		
<b>Total =</b>					<b>67,337</b>

Tabla 2. En esta tabla se resalta el valor de los egresos en el estado de San Luis Potosí, México lugar donde se realizó este estudio. Fuente: CNTS suministro de sangre y componentes sanguíneos para transfusiones en los estados de la República Mexicana en el año 2021.

Tabla 3. Comparación de los requisitos para el control de calidad de los hemocomponentes por la AABB, la FDA y el Consejo de Europa.

Componentes	AABB		FDA		Consejo de Europa	
	Unidad	Pooling *	Unidad	Pooling *	Unidad	Pooling*
<b>Fibrinógeno</b>	> 150 mg	> 150 mg			≥ 140 mg ***	6U
<b>F VIII c</b>	> 80 UI	> 80 UI	≥ 80 UI	-	≥ 70 UI **	
<b>Volumen</b>				-	30 a 40 mL*	6U
<b>VWF***</b>				-	> 100 UI	

Tabla 3. En esta tabla se observan los principales parámetros a realizar en el control de calidad de los crioprecipitados a nivel internacional observando que la concentración mínima requerida para el VWF es de 100 UI. los asteriscos mencionan las diferentes formas a realizar de acuerdo con el grupo sanguíneo. Fuente: AABB 2017.

\*por el número de componentes agrupados.

\*Evaluar cada dos meses un pool de 6 unidades de un grupo sanguíneo preparado durante el primer mes de almacenamiento y también durante el último mes de almacenamiento.

\*\*Evaluar 1 % de todas las unidades o un mínimo de 4 unidades. (AABB, 2012).

\*\*\*evaluar cada dos meses un pool de 6 unidades de grupos sanguíneos mezclados durante el primer mes de almacenamiento y también durante el último mes de almacenamiento.

Tabla 4. Requisitos que deben reunir el 100 % de las unidades y mezclas de crioprecipitados probadas.

<b>Parámetro para verificar</b>	<b>Requisito de calidad</b>	<b>Frecuencia del control</b>
<b>Inspección visual</b>	Integridad de la bolsa sin fugas al comprimir la bolsa en un extractor plasmático antes y después de su congelamiento y Sin color anormal ni coágulos visibles	Cada día de procesamiento a todas las unidades
<b>Volumen</b>	≤ 10 mL por unidad, y 30 a 40 mL en caso de mezcla de crioprecipitados	Cada día de procesamiento a todas las unidades
<b>Factor VIII</b>	≥ 70 UI por unidad	Cada dos meses: Mezcla de seis unidades de distintos grupos sanguíneos al primer mes de almacenamiento, y  Mezcla de seis unidades de distintos grupos sanguíneos al último mes de vigencia
<b>Fibrinógeno</b>	≥ 140 mg por unidad	1 % de las unidades o 4 unidades al mes, lo que sea mayor
<b>Factor Von Willebrand</b>	> 100 UI por unidad	Cada dos meses:

Tabla 4. Los parámetros del control de calidad del crioprecipitado a nivel nacional, la concentración del VWF debe ser superior a 100UI Fuente: NOM-253-SSA1-2012.

Tabla 5. Preparación del Estándar.

Tubo	1	2	3	4	5	6	7	8
Estándar (µL)	1000	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente muestra (µL)	-	300	300	300	300	300	300	300
Diluciones (µL)	-	300	300	300	300	300	300	-
								
Concentración final (pg/mL)	20,000	10,000	5,000	2,500	1,250	625	312.5	0

Tabla 5. La concentración máxima del estándar es de 20,000 pg/mL. Fuente: Inserto del Reactivo Human VWF-A2 Elisa Kit PicoKine.

Tabla 6. Especificaciones del método.

Sensibilidad	< 50 pg/mL
Rango de detección	312 - 20,000 pg/mL

Tabla 6. La sensibilidad del método es muy amplia. Fuente: metodología del fabricante del reactivo Human VWF-A2 Elisa Kit PicoKine.

Tabla 7: Tabla de resultados finales del estudio.

Factor Von Willebrand						
Crioprecipitado	Grupo sanguíneo	Edad años	Volumen (mL)	C1 (UI)	C 2 (UI)	C Media (UI)
1	A	18	8	200.1	200.2	201.1
2	A	20	8	252.3	252.5	252.4
3	A	25	10	235.3	235.4	235.3
4	A	35	9	241.2	241	241.1
5	A	40	7	237.9	238	237.9
6	A	42	8	300.2	300.4	300.3
7	A	52	9	285.6	285.8	285.7
8	A	40	10	270.9	271	270.9
9	B	35	7	235.5	235.4	235.4
10	B	40	10	270	270.2	270.1
11	B	50	7	235.4	235.5	235.4
12	B	45	9	240.2	240.1	240.1
13	B	35	9	300.6	300.4	300.5
14	B	48	8	345.1	345	345
15	B	35	7	302.8	302.6	302.7
16	B	50	9	290.9	291	290.9
17	O	34	8	300.2	300.4	300.3
18	O	41	10	320.8	320.7	320.7
19	O	38	10	280.5	280.7	280.6
20	O	24	7	300.2	300.5	300.3

21	O	50	9	320.8	320.8	320.8
22	O	46	7	400.1	400.3	400.2

Tabla 7. Los datos de los 22 crioprecipitados analizados se muestran con la concentración media del VWF y su respectivo grupo sanguíneo, edad y volumen. Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Concentración del VWF (UI)

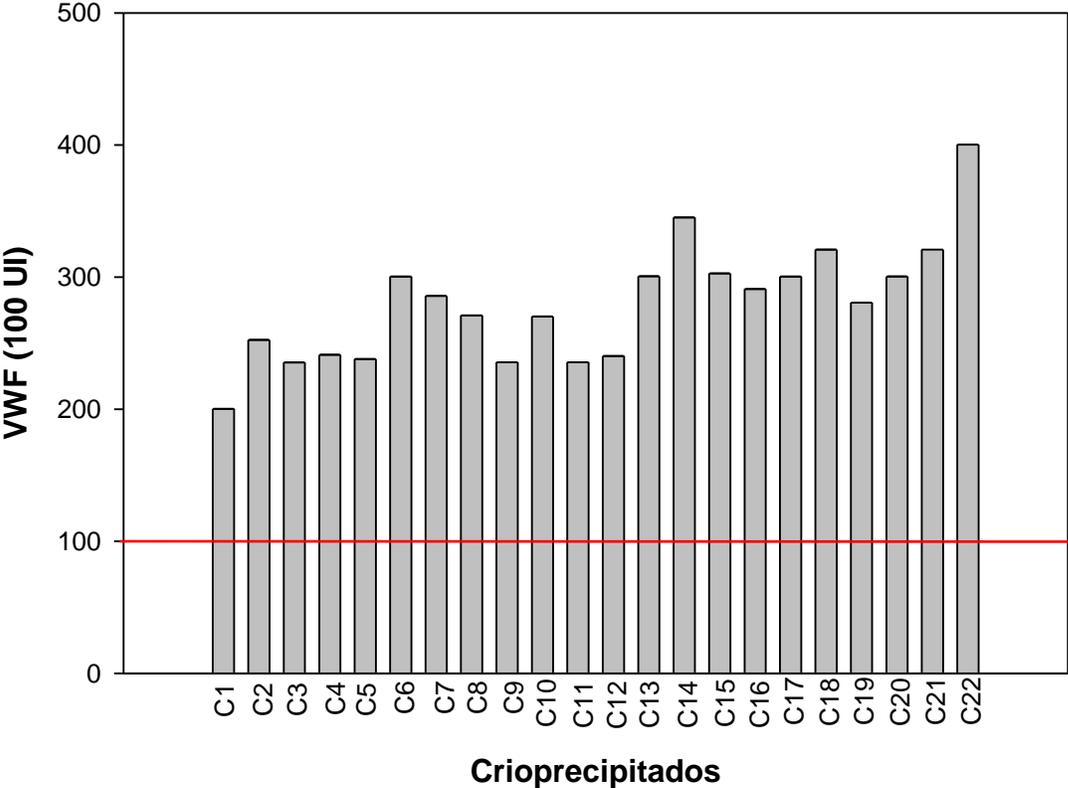


Figura 1. La concentración mínima del VWF requerida por la Norma oficial mexicana es de 100 UI, todos los crioprecipitados tuvieron concentraciones superiores. Fuente: Elaboración propia

Figura 2. Concentración del VWF frente a la edad

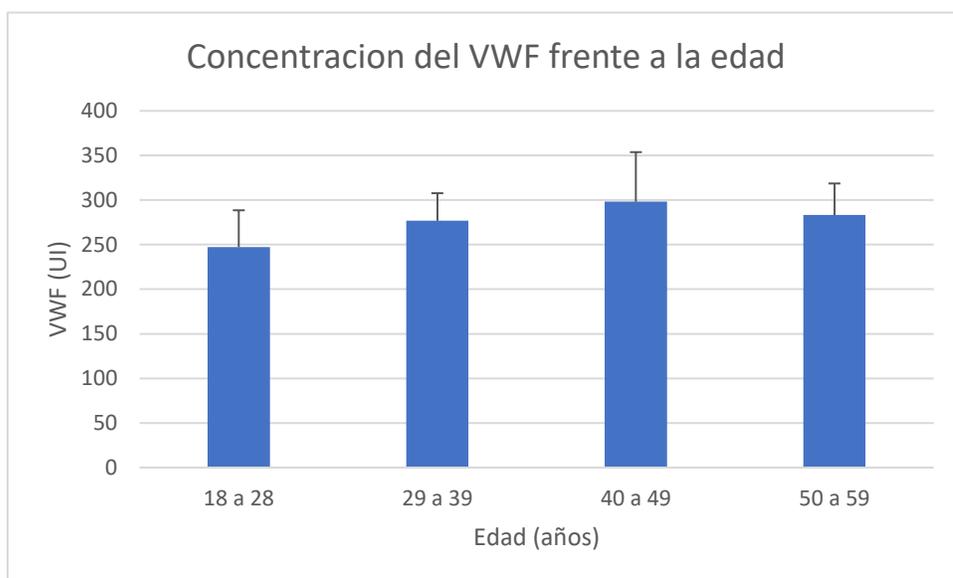


Figura 2. La concentración mayor del VWF correspondió al grupo de edades comprendido de 40 a 49 años con una media de 298.15 UI y una desviación estándar de 55.6UI. Fuente: Elaboración propia.

Figura 3. Concentración del VWF frente al Volumen

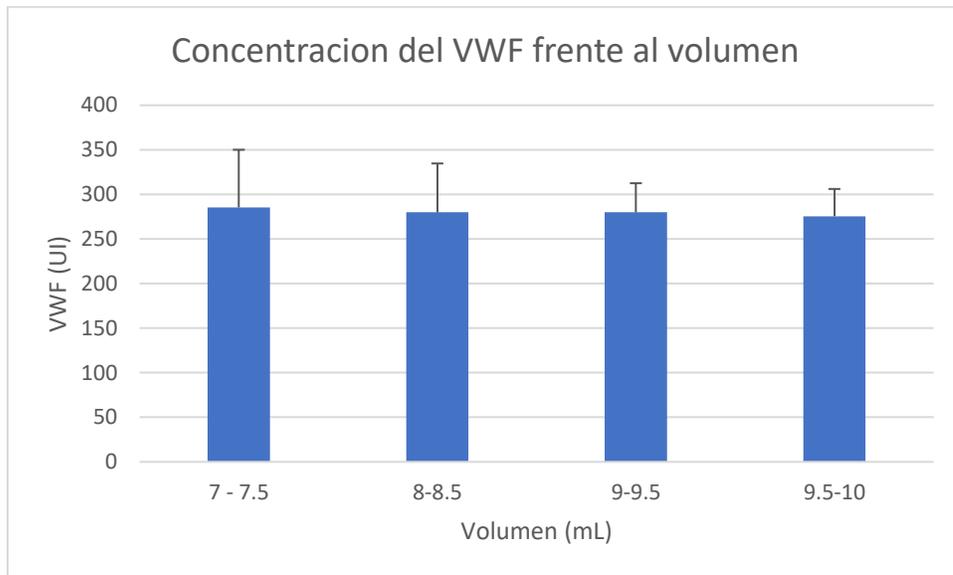


Figura 3. La mayor concentración media del VWF se observó en los crioprecipitados con un volumen de 7-7.5 mL, siendo esta de 285.3UI y una desviación estándar de 64.7 UI. Fuente: Elaboración propia.

Figura 4 Concentración del VWF frente al grupo sanguíneo.

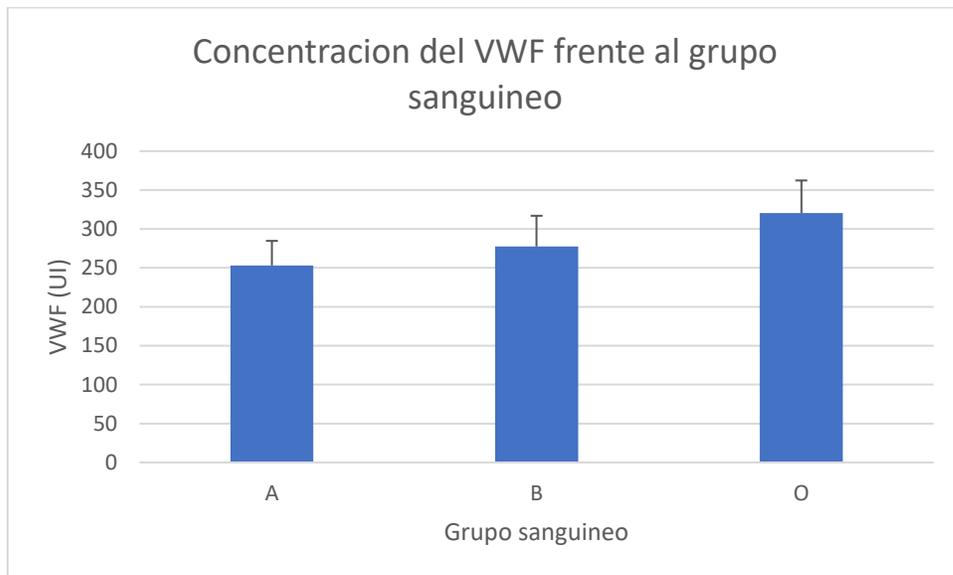


Figura 4. El grupo sanguíneo O presentó la mayor concentración del VWF con una media de 320.0 UI y una desviación estándar de 31.6 UI, el grupo A con una media de 253 UI, el grupo B con una media de 241.1 UI. Fuente: Elaboración propia.

Ciudad Valles, S.L.P., a 12 de junio de 2024

**Q.F.B. Andrea Araujo Hernández**  
**Alumna de la Maestría en Análisis Clínicos**  
P r e s e n t e

En relación con la solicitud de registro de tema de tesis y la conformación del Comité Tutelar le comunico que el Comité Académico del PMAC el día 10/06/2024, aprobó:

- 1. Su propuesta del tema de tesis:**  
*"Cuantificación del factor Von Willebrand en crioprecipitados de donadores de sangre en población potosina"*

- 2. Su propuesta del Comité Tutelar conformado por:**

**Director:** Dr. Sergio Zarazúa Guzmán  
**Codirector:** M. en C. Liborio Martínez Cruz  
**Asesor:** M. en C. Juan Del Toro Herrera  
**Asesor Externo:** MSP Carlos Coronado Ruís

Sin otro particular por el momento, le envió un saludo cordial.

**Atentamente**

**M.E. Juan del Toro Herrera**  
**Coordinador de la Maestría en Análisis Clínicos**

c.c.p. Dra. Gabriela Pérez Flores– Jefa de Posgrado  
c.c.p. Comité Tutelar aprobado  
c.c.p. Archivo