



# LABCLIN

18-20 OCTUBRE 2023

XVII CONGRESO  
NACIONAL DEL  
LABORATORIO  
CLÍNICO

---

PALACIO DE CONGRESOS  
ZARAGOZA

LIBRO DE COMUNICACIONES

**AEBM-ML**  
Asociación Española de  
Biopatología Médica - Medicina de Laboratorio

**AEFA**  
Asociación  
Española del  
Laboratorio  
Clínico

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

ISBN - 978-84-09-54891-0

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los textos y gráficos contenidos en esta publicación, tanto en soportes digitales, electrónicos, mecánicos, como impresos sin previo conocimiento y autorización escrita de los editores.



## COMUNICACIONES PÓSTER

5

Inmunología, autoinmunidad y alergia

5

Genética y técnicas moleculares

57

Patología reproductiva y diagnóstico prenatal

101

Endocrinología y hormonas

128

Marcadores de infección

183

Microbiología

196

Evaluación de métodos e instrumentos e interferencias

227

Pruebas a la cabecera del paciente (POCT)

358

Fármacos, tóxicos y drogas de abuso

369

Función renal y gastrointestinal

392

Extraanalítica, garantía de calidad y gestión

416

Hematología y hemostasia

458

Marcadores cardiacos, lípidos y riesgo cardiovascular

500

Cáncer y marcadores tumorales

527

Nutrición, vitaminas y elementos traza

544

Investigación básica e innovación

554

Proteómica y metabolómica

573

## ÍNDICE DE AUTORES

587



## COMUNICACIONES

LABCLIN

18-20 OCTUBRE 2023

XVII CONGRESO NACIONAL DEL  
LABORATORIO CLÍNICO

ZARAGOZA PALACIO DE CONGRESOS

INMUNOLOGÍA, AUTOINMUNIDAD Y  
ALERGIA

001

A PROPÓSITO DE UN CASO: DEBUT DE LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) EN EL CONTEXTO  
DE UNA INFECCIÓN POR COXSACKIEVIRUS EN  
PACIENTE MIGRANTE

R. Gómez Molina, M. Chilet Sáez, A.B. Cortés Carmona, M.L. Giménez Alarcón, I. Pereira González, E. Colastra Ugena, M. Guerrero Llobregat, E. Prada De Medio.

*Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.*

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica, con afectación multiorgánica, más frecuente en mujeres entre 30 y 50 años, y aunque su etiopatogenia es desconocida, se han descrito manifestaciones clínicas similares a cuadros virales que dificultan su diagnóstico y ponen en valor el papel de laboratorio clínico.

**Exposición del caso:** Paciente mujer de 31 años de origen marroquí que acude a Urgencias por presentar un cuadro de dolor en fosa ilíaca izquierda, vómitos, debilidad y mialgias generalizadas en el contexto de Enfermedad mano-pie-boca por un Coxsackievirus. Recibe el alta con diagnóstico de cólico nefrítico. A los 3 días la paciente regresa por persistencia del cuadro con empeoramiento de los síntomas. A la exploración física en Urgencias, presenta palidez cutánea, deshidratación de piel y mucosas, aftas orales y alopecia difusa. Además, se observa vasculitis cutánea y retiniana. Los datos bioquímicos de Urgencia revelan anemia, trombopenia, hiponatremia severa, hipocloremia con deterioro de la función renal (creatinina 1.42 mg/dL y urea 99 mg/dL) y valores elevados de CK y LDH. Ante estos datos, se decide el ingreso en la planta de Medicina Interna para realizar un diagnóstico diferencial de enfermedades autoinmunes sospechado que la paciente pueda cumplir criterios de LES. Las pruebas realizadas durante el ingreso fueron: 1) iones sodio y cloro en orina por debajo de los valores de referencia, 2) patrón de ANAs mixto AC1 y AC5 (nuclear homogéneo y nuclear granular grueso, respectivamente) a 1/640, con DNA título 1/1280 e indicios de anti-SSA (Ro-52) y, 3) valores de C3 (41 mg/dL) y C4 (<2 mg/dL) disminuidos.

Durante el ingreso, presenta un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva compatible con edema agudo de pulmón en imagen y elevación de NTproBNP. La ecocardiografía desvela insuficiencia mitral grado II/IV y la angio-TAC detecta

pleuro-pericarditis. Presenta microhematuria y proteínas altas en el sedimento urinario (proteinuria máxima de 0.7 g/24 horas). Se realiza biopsia renal que revela nefritis lúpica tipo II.

La paciente no comprende ni habla castellano por lo que la barrera idiomática dificulta la anamnesis. Aun así, con la ayuda de un traductor, la paciente refiere episodios previos en Urgencias no resueltos, con sintomatología similar, en su país de origen. Con todos estos datos, se obtuvo una puntuación de 38 y se clasificó como LES según criterios EULAR/ACR 2019.

Al alta, los valores del Complemento estaban normalizados así como el resto de parámetros bioquímicos. Actualmente, tras el último ciclo de tratamiento, la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de afectación renal.

**Conclusiones:** La diversidad de manifestaciones clínicas y la afectación multiorgánica pueden dificultar la detección temprana de esta enfermedad. En nuestro caso, el cuadro viral pudo enmascarar la nefropatía lúpica presente, con el añadido de la barrera comunicativa, que impidió obtener información valiosa en etapas iniciales de la enfermedad. Por ello, destacamos la importancia de una buena anamnesis y la contribución del laboratorio en aquellas patologías que requieren de un complejo diagnóstico diferencial inicial y posteriormente, al correcto control evolutivo y el tratamiento adecuado del paciente.

**Bibliografía:**

- 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology; Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71(9):1400–1412, 2019.
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, Ingelmo M. El virus de la hepatitis C en el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28(8):330–40.

002

A PROPÓSITO DE UN CASO: PACIENTE  
CON ANTICUERPOS ANTI SCL-70 Y PATRÓN  
PULMONAR ATÍPICO

M.M. De Paula Ruiz, L. Mayor García, G. Sánchez Helguera, C. Blanco Barros, T.J. Pascual Durán.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introducción:** La esclerosis sistémica difusa (ESD) una enfermedad autoinmune que se caracteriza por alteraciones vasculares, inmunológicas y fibrosis de diferentes órganos,

con etiología multifactorial. Ciertos desencadenantes ambientales como bacterias, virus y toxinas pueden inducir un estado de inflamación crónica que influyen en el curso y expresión de la ESD

**Exposición del caso:** Paciente varón de 64 años, trabajador en los últimos 20 años en una empresa de fabricación de pavimentos modificados con agregados minerales, que refiere intensa astenia, anorexia y pérdida de peso de hasta 10 kg junto con tos y disnea de esfuerzos. Se solicita radiografía y TAC de tórax donde se observa afectación intersticial con un patrón micronodular pulmonar bilateral.

El paciente presenta también mialgias inespecíficas y edemas en miembros superiores a nivel de las manos y pies con la piel tersa, dura y engrosada de manera progresiva en las últimas semanas por lo que es valorado también por Reumatología. Se solicitan pruebas de autoinmunidad con los siguientes resultados:

Anticuerpos anticelulares positivos (AC-29) a título 1/1280 con **Ac Ro60 119.00** U/mL, Ac. SmD 1.50 U/mL, Ac.RNP 1.90 U/mL, **Ac. Sci-70 >240.00** U/mL

Capilaroscopia: hemorragia en gota y dilataciones capilares ocasionales con trayecto tortuoso y alguna arborescente

Biopsia cutánea: fibrosis con bandas gruesas de colágeno entremezcladas con tejido adiposo.

**Discusión:** Las manifestaciones clínicas, el panel de autoinmunidad, la biopsia cutánea, junto con capilaroscopia patológica hacen que el cuadro sea compatible con una esclerosis sistémica difusa. Sin embargo el paciente acude inicialmente a consulta por clínica pulmonar, y es en el estudio radiológico donde se observa una alteración con patrón micronodular atípico asociado que es raro como manifestación en la ESD. Los hallazgos descritos en el TAC no son sugerentes de neumonía intersticial usual ni de neumonía intersticial no específica que son las manifestaciones más frecuentes de las ESD a nivel pulmonar. Dados los antecedentes exposicionales del paciente se sospecha **síndrome de Erasmus** (cuadro esclerodermia asociada a inhalación de sílice que fue descrita por primera vez en 1957 por LD Erasmus). El diagnóstico diferencial de la patología pulmonar observada incluye sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad metastásica, vasculitis o tuberculosis, que se descartaron con las pruebas correspondientes. La exposición prolongada al sílice se ha vinculado con un incremento de la síntesis de anticuerpos y complejos inmunes, y a mayor riesgo de desarrollar esclerosis sistémica (cuatro veces superior a la población general) pero también artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis /polimiositis o vasculitis ANCA positivo. Por tanto, dado que la exposición a sílice es un desencadenante potencial de enfermedades autoinmunes, es importante valorar la realización de pruebas diagnósticas de cribado en pacientes expuestos.

#### Bibliografía:

- LD Erasmus. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. SAfr J Lab Clin Med 1957; 3:209-231
- A. Bermúdez et al. Síndrome de Erasmus. RAMR 2018; 1:61-64
- JMJ Lomanta et al. Erasmus Syndrome: A Case Report and Literature Review. Am J Case Rep, 2022; 23: e937061

#### 003

### ABORDAJE DE CUADRO COMPLEJO DE TROMBOSIS EN EDAD PEDIÁTRICA: UN RETO

M. Jiménez Barragán, I. Olivas Martínez, C. González Rodríguez, R. Galván Toribio, C. Rodríguez Chacón, A.I. Allo Lois, I. Almazo Guerrero, A. León Justel.

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

**Introducción:** El diagnóstico de la patología trombótica supone, en ocasiones, un reto para el clínico. En la edad pediátrica, los fenómenos trombóticos suelen asociarse a infecciones severas, utilización de catéteres vasculares o causas genéticas, entre otras, pero es imprescindible descartar otros mecanismos.

**Exposición del caso:** Niña de 8 años con los siguientes antecedentes de interés: pielonefritis aguda con 7 meses de edad, infecciones recientes del tracto urinario con fiebre e hipotiroidismo autoinmune.

La paciente acude al Servicio de Urgencias por persistencia de fiebre y hematuria macroscópica con coágulos asociada a dolor abdominal.

Se solicitan pruebas complementarias, destacando los siguientes resultados:

- plaquetopenia: 92.000 plaquetas/ $\mu$ L (150.000-450.000/ $\mu$ L)
- D-dímero elevado: 4.226 ng/mL (0-500)
- proteinuria significativa: 836,5 mg/dL (0,0-100,0)

Se ingresa para ver evolución con cobertura antibiótica empírica.

Durante su ingreso, aparecen petequias moderadas y en control ecográfico, se visualiza trombo en vena renal derecha extendiéndose, progresivamente en sucesivos controles, a vena cava inferior. La paciente ingresa, entonces, en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) pediátrica, descartándose trombocitopenia inmune primaria y resolviéndose el cuadro de plaquetopenia por consumo.

En el estudio inmunológico aparece patrón nuclear homogéneo 1/160 (titulación de anticuerpos (Ac) inmunoglobulina (Ig) G antinucleares mediante inmunofluorescencia indirecta), Ac IgG antinucleosoma y Ac IgG anti RNP-U1 positivos débiles. Además, se solicita estudio genético de enfermedades autoinflamatorias.

Se realiza angiografía, objetivándose múltiples adenopatías alrededor de la vena cava, vena renal trombosada y esplenomegalia, que llevan a considerar linfoma; pero debido a la distribución de las adenopatías y la valoración de los demás resultados, se descarta como primera posibilidad. También, se halla una pequeña lesión compatible con tromboembolismo y pequeño infarto pulmonar.

En estudio oftalmológico, se visualiza tortuosidad vascular bilateral, pero se acaban descartando vasculitis o trombosis a nivel retiniano y trombosis cerebral.

Se solicita test de anticoagulante lúpico, que resulta positivo (pendiente de confirmación a las 12 semanas) y *screening* de anticuerpos antifosfolípido (AAF), así como estudio de panel genético básico de trombofilia (genes F2 y F5), negativo para las variantes estudiadas.

Además de anticoagulante lúpico, se detectan:

- IgM anti cardiolipina: 64 MPL/mL (> 40)
- IgA anti beta-2-glicoproteína I: 34 U/mL (> 10)
- IgM anti beta-2-glicoproteína I: 92 U/mL (> 10)

Finalmente, bajo alta sospecha de síndrome

antifosfolípido (SAF) asociado a posible lupus eritematoso sistémico (LES) subyacente, se traslada la paciente por trombosis de alto riesgo a otro hospital que dispone de cirugía intervencionista.

**Discusión:** El SAF es una enfermedad autoinmune sistémica muy poco frecuente en edad pediátrica. Se caracteriza por trombosis venosa o arterial y/o morbilidad asociada a presencia demostrada de AAF: anticoagulante lúpico, anti cardiolipina y anti beta-2-glicoproteína I.

Puede ser primario (aislado) o asociarse a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo a LES, pudiendo llegar a catalogarse de catastrófico si cumple los criterios definidos por la evidencia científica.

Por lo tanto, como se ha podido comprobar, el rol del Laboratorio en el despistaje y el diagnóstico de patologías tan complejas y poco comunes en la infancia, es de suma importancia para un adecuado manejo del paciente.

004

#### ADAPTACIÓN DE LOS CRITERIOS ESPGHAN EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA PARA MÉTODOS DE QUIMIOLUMINISCENCIA

R. Garcés Cubel, Y. González Irazabal, R. García Romero, R. Ferreirós Martínez, N. Padilla Apuntate, L. Pérez Velasco, A. Zorzano Valero, M.P. Chueca Chueca.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Objetivos:** Determinar cuántos pacientes podrían haber sido diagnosticados de enfermedad celiaca (EC) de forma errónea utilizando criterios ESPGHAN 2012 y 2020, si no se hubiera realizado biopsia cuando se utiliza quimioluminiscencia para la cuantificación de anticuerpos y cuál ha sido el diagnóstico final de estos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo de biopsias de pacientes con elevación de anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) medidos por quimioluminiscencia, entre 2016 y 2021 y anticuerpos antiendomiso (AAE). Excluidos pacientes con déficit de IgA y con clínica sospechosa de EC sin elevación de marcadores serológicos.

La medición de AATG se realizó usando inmunoensayo por quimioluminiscencia QUANTA Flash h-Ttg IgA, los AAE se midieron tras la positividad del anticuerpo anterior en una segunda muestra, mediante inmunofluorescencia indirecta en esfago de mono (Viro-Inmun Labor-Diagnostika GMBH).

**Resultados:** Se analizaron 135 pacientes con una media de edad de 7,7 años, siendo el dolor abdominal la clínica predominante. Se obtuvo confirmación diagnóstica de EC en 67 (49,6%). En 8 pacientes con EC descartada en un principio, confirmó EC años después mediante nueva biopsia por elevación continuada de marcadores.

Entre aquellos que presentaban biopsia no diagnóstica de EC, 13 (19,1%) hubieran cumplido criterios de ESPGHAN 2012 y 17 (25%) criterios ESPGHAN 2020 diagnosticándose erróneamente EC si no se hubiera realizado biopsia. El 27,9% presentaban una determinación de AATG superior a 10 veces la normalidad. 16 pacientes (23,5%) pacientes fueron diagnosticados de gastritis crónica por *Helicobacter Pylori* (HP), cumpliendo el 50% criterios ESPGHAN 2012 y 2020 para el diagnóstico sin biopsia. Otros 2 pacientes presentaban infección por *Giardia Lambia*. Posteriormente se objetivó la normalización de los marcadores tras

tratamiento y erradicación.

Tras analizar nuestra muestra, se obtiene que en aquellos pacientes que presentan positividad de AAE, el punto de corte para AATG en el diagnóstico de EC que mejor combina sensibilidad y especificidad mediante el índice de Youden es de 849 U/ml (x42,5 VN). Sin embargo, si no se tiene en cuenta el resultado del AAE, el valor de este punto de corte sería de 301 U/ml (x15 VN).

**Conclusiones:** Los AATG tienen una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EC, sin embargo, pueden verse alterados en otras condiciones, como en la infección por HP. Las modificaciones de los criterios establecidos por la ESPGHAN cada vez permiten llegar al diagnóstico en más pacientes pediátricos sin la necesidad de biopsia. A pesar de ello, las técnicas utilizadas en la medición serológica difieren entre laboratorios, por lo que los valores de anticuerpos pueden ser diferentes y los criterios podrían no ser uniformes.

#### Bibliografía:

- Previtali G. Celiac Disease Diagnosis Without Biopsy: Is a 10×ULN Antitransglutaminase Result Suitable for a Chemiluminescence Method? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Apr;66(4):645-650.
- Husby S. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(1): 141–56.
- Crehuá-Gaudiza E. Diagnóstico de enfermedad celiaca en la práctica clínica: presente y futuro. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;94(4):223-229.

005

#### ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE AUTOANTICUERPOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 1

M. García Corbalán, M. Prat Gimeno, L.D.M. Rivas Chacón, R.D.F. Heredia Molina, L. García Díaz, A. Carrasco Mora, C. Blanco Barros, T.J. Pascual Durán.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introducción:** En la Diabetes Mellitus tipo 1 autoinmune (DM1) se produce una destrucción progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas mediada por una respuesta autoinmune contra moléculas del islote pancreático. Se puede establecer el diagnóstico de DM1 ante la positividad de uno o más de los autoanticuerpos específicos anti-glutamato decarboxilasa (anti-GAD65), anti-tirosina fosfatasa (anti-IA2), anti-insulina (IAA), anti-islotes (ICA) o anti-transportador de zinc (anti-ZnT8). En la actualidad no se recomienda la determinación de estos anticuerpos de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico de DM1, sino que debería reservarse para los casos donde exista duda en el diagnóstico diferencial entre DM1 o 2. Ante el aumento de la incidencia de DM2 en jóvenes adultos y niños, ha aumentado la dificultad de establecer un diagnóstico etiológico preciso sin recurrir a la determinación de estos autoanticuerpos, creciendo así su demanda. Por tanto, resulta importante estudiar la aplicación de un estudio secuencial de anticuerpos, comenzando con los dos más frecuentemente detectados en DM1 (anti-GAD65 y anti-IA2), ampliando el estudio según su resultado. De esta manera, se podría adecuar la demanda de los mismos, ya que en su mayoría son solicitados conjuntamente desde el inicio.

**Objetivos:** Evaluar los resultados de los autoanticuerpos relacionados con la diabetes para aplicar un estudio secuencial como método de adecuación de la demanda.

**Material y Método:** Estudio retrospectivo y descriptivo observacional. Se recogen del SIL (Servolab®) los resultados de las solicitudes de autoanticuerpos relacionados con la DM1 de pacientes mayores de 10 años en el período de 1 año (2022). Se analiza la utilidad y aplicabilidad del estudio secuencial de anticuerpos para el diagnóstico de DM1 propuesto a continuación. Se realiza una primera determinación de anti-GAD65 y anti-IA2. Si alguno resulta positivo se confirma el diagnóstico y no es necesario ninguna otra determinación. Si resultan negativos se amplía el estudio con anti-ZnT8 o ICA (Elite, Menarini). Se desaconseja la determinación de IAA, puesto que son poco comunes en adultos.

**Resultados:** Durante el año 2022 se realizaron 150 estudios de autoinmunidad para el diagnóstico de DM1, siendo 47 (31,33%) positivos para algún autoanticuerpo. De estos pacientes, 42 (89,4%) tuvieron positividad para anti-GAD65 y/o anti-IA2. En los 5 pacientes restantes (10,6%), negativos para anti-GAD65 y anti-IA2, fue positivo alguno de los otros autoanticuerpos (IAA, anti-ZnT8 o ICA). Al ser diagnóstico de DM1 la presencia de al menos 1 anticuerpo, con la determinación de anti-GAD65 y anti-IA2 se habrían diagnosticado casi el 90% de los pacientes, sin necesidad de determinar más anticuerpos.

**Conclusión:** Con las determinaciones de anti-GAD65 y anti-IA2 se podría haber diagnosticado cerca del 90% de los casos de sospecha de DM1 estudiados, por lo que la aplicación de una determinación secuencial supondría un descenso importante en las determinaciones del resto de autoanticuerpos y una mejor gestión de los recursos del laboratorio ante la creciente demanda de estas pruebas. Se plantea también la necesidad de establecer nuevos protocolos diagnósticos que impliquen a los servicios peticionarios y al laboratorio ante los nuevos retos en el diagnóstico diferencial de la diabetes.

#### Bibliografía:

- ADA Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S17–S38.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1, Guías de Práctica Clínica en el SNS, 2012 (actualización de 2018).

006

## ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA DE DETERMINACIÓN DE IGE TOTAL EN SUERO

J. Olivas García, M. López García, B. Martínez Fernández, C.D.J. Rojas Gómez, J. Martínez Olivares, S. Lorenzo García, M.C. Bernal Soriano, L. Llorca Tolón.

Hospital General Universitario, Alicante.

**Introducción:** Las enfermedades alérgicas son las condiciones crónicas más comunes en Europa, afectando aproximadamente a 150 millones de personas.

La introducción del diagnóstico molecular en la práctica clínica habitual, ha supuesto una mejora tanto en el

diagnóstico como en el manejo de pacientes alérgicos al permitir la cuantificación de la inmunoglobulina responsable de la respuesta alérgica (IgEt), así como la determinación de su concentración frente a un alérgeno específico (IgEs).

Con el fin de facilitar la interpretación clínica, un comité de expertos ha establecido una serie de recomendaciones basadas en la determinación del ratio IgEs /IgEt. Para el cálculo de dicho cociente, ambas determinaciones se deben realizar con el mismo método.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar la intercambiabilidad y el grado de concordancia en la determinación cuantitativa en suero de IgEt mediante dos métodos analíticos diferentes: electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el autoanalizador Cobas e602 (Roche) y fluoroinmunoanálisis en fase sólida ImmunoCAP en el autoanalizador PHADIA 250 (ThermoFisher) con la finalidad de valorar la implantación del ratio IgEs /IgEt en nuestro laboratorio.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 226 muestras de suero de pacientes con edad superior a 15 años, con valores entre 3 y 5000 UI/ml. Las mediciones por ECLIA se realizaron el mismo día de la recepción de forma rutinaria, conservando las muestras a -20°C para su posterior análisis por fluoroinmunoanálisis. Ambos resultados se realizaron según las instrucciones del fabricante.

Para el estudio comparativo, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, se aplicó el test no paramétrico de regresión lineal de Passing-Bablok y se calculó el grado de concordancia mediante el coeficiente Kappa de Cohen. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el programa XLSTAT.

**Resultados:** Basándonos en el rango de normalidad (0-100 UI/ml), se construyó la siguiente tabla de contingencia, donde se muestra la interpretación de resultados positivos (>100 UI/ml) y negativos (<100 UI/ml).

CobasIPhadia	Negativo	Positivo
Negativos	124	1
Positivos	2	99
Kappa 0,973		

Se puede observar que no hay concordancia en la interpretación clínica de tres muestras, ya que dentro de las muestras con resultado negativo, una está clasificada como positiva mediante fluoroinmunoanálisis. En cuanto a las muestras positivas, dos están clasificados como negativos por ECLIA.

La aplicación de la regresión de Passing-Bablok dio lugar a la siguiente ecuación:  $Y = 0,901X + 2,080$

Resultados	
Ordenada en el origen (IC 95%)	2,080 (1,742-2,471)
Pendiente (IC 95%)	0,901 (0,893-0,907)
r Pearson (IC 95%)	0,985 (0,996-0,999)

Del análisis de nuestros datos, se observaron diferencias sistemáticas ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor cero. También existe error proporcional puesto que en el intervalo de confianza de la pendiente no está incluido el valor 1.

**Conclusiones:** En nuestro estudio obtuvimos una buena concordancia entre ambos métodos, si bien los resultados no fueron intercambiables.



**Bibliografía:**

- Pascal, M. (2021). Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (INTEGRA). *Clinical and translational allergy*, 11(7), e12052.
- Roberts, G., Ollert. (2016). A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy*, 71(11), 1540–1551.
- Hamilton, R. G. (2020). Advances in IgE Testing for Diagnosis of Allergic Disease. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8(8), 2495–2504.

**007****ANHAPTOGLOBINEMIA EN CONTEXTO DE TRASPLANTE RENAL**

M.J. Fernández Ibáñez, J. López Gómez, E. Martín Gómez, M. Domínguez Garrido, D. Peralta Navarro, A.J. Pomar Pérez, C.J. García-Uceda Serrano, M. Álvarez Montuno.

*Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz.*

**Introducción:** La haptoglobina es una proteína reactante de fase aguda positiva que forma un complejo con la hemoglobina libre para, en un contexto de hemólisis intravascular, prevenir un posible daño renal y la pérdida de hierro.

Existen tres fenotipos principales de haptoglobina (Hp 1-1, Hp 2-1 y Hp 2-2) que difieren en la capacidad de unir hemoglobina libre. La ausencia de expresión del gen Hp (fenotipo Hp 0-0) se denomina anhaptoglobulinemia y cursa con niveles indetectables de haptoglobina en suero en ausencia de hemólisis. Este fenotipo cursa con una prevalencia del 1% en personas de raza blanca, pero alcanza una frecuencia de hasta 3,8% en el este de Asia, incluyendo China.

**Exposición del caso:** Mujer de 51 años de origen chino, cuyo único hijo requiere de trasplante renal y, debido a la urgencia y gravedad del caso, ella misma se ofrece como donante viva del órgano. Se solicita analítica completa y otras pruebas como ecografía abdominal o TAC de tórax para la primera fase del estudio pretrasplante.

En la Unidad de Proteínas Especiales se observa un descenso muy marcado de la fracción alfa-2 en el proteinograma. Este descenso no viene acompañado de la elevación de marcadores de hemólisis intravascular (lactato deshidrogenasa, bilirrubina total o número de hematíes) que pudiera explicar el descenso de la fracción alfa-2 a expensas del consumo de haptoglobina en un proceso hemolítico. Por ello, se decide cuantificar la ceruloplasmina y la haptoglobina, dando como resultado unos niveles de ceruloplasmina dentro del rango de normalidad y unos niveles de haptoglobina por debajo del límite de detección. También son descartadas la anemia megaloblástica, enfermedad hepática severa y hemocromatosis como otras posibles causas de disminución de los niveles de proteína.

Tras este resultado, se comunica al servicio de Nefrología el resultado anómalo y se solicita una segunda analítica para tener una doble comprobación del resultado y para descartar posibles errores preanalíticos que justificaran los niveles indetectables de haptoglobina, como presencia de fibrina en suero. El segundo análisis ofreció resultados similares a los de la primera analítica que, sumado a los niveles indetectables de haptoglobina del hijo cuando se le realizó

su respectivo estudio como receptor del trasplante, orientó a un origen genético del déficit de haptoglobina.

**Discusión:** Este hallazgo tiene especial relevancia en el contexto de un trasplante, ya que a pesar de que los portadores del fenotipo de anhaptoglobulinemia pueden llevar una vida normal sin consecuencias clínicas, en la literatura científica se ha descrito que la haptoglobina actúa como inmunosupresor, activando una cascada de señalización intracelular mediada por Myd 88 a través de los receptores de linfocitos T tipo Toll (TLR), que regula los niveles de linfocitos colaboradores 1 y 2 (Th1 y Th2).

Este caso clínico pone de manifiesto la importancia de la actitud proactiva por parte del personal de laboratorio de cara a ampliar pruebas analíticas de relevancia clínica y de estar en constante comunicación con el resto de servicios clínicos para ofrecer un mejor servicio a los pacientes.

**008****ANTICUERPOS ANTI DFS70 COMO MARCADOR DE EXCLUSIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: NUESTRA EXPERIENCIA**

M.B. Aparicio Hernández<sup>1</sup>, M.C. González Rodríguez<sup>2</sup>, A. Martínez Chamorro<sup>3</sup>, S. Pérez Zaragoza<sup>4</sup>, A. Fernández Suárez<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Asistencial Universitario Salamanca, Salamanca; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; <sup>3</sup>Hospital Universitario Jaén, Jaén; <sup>4</sup>Hospital Reyes Católicos, Burgos; <sup>5</sup>Hospital Alto Guadalquivir, Andujar.

**Introducción:** Los anticuerpos antinucleares (ANA) son clave para el diagnóstico de las patologías autoinmunes, sin embargo, está ampliamente descrito que hay muchos individuos sanos con ANA positivos. De hecho, en la actualidad se piensa que hay un Autoanticuerpo específico que está asociado a individuos sanos, el Ac anti-DFS70, que presenta un patrón de tipo AC-2 en la IFI (inmunofluorescencia indirecta)<sup>1</sup>. En consecuencia, la monoespecificidad a este autoanticuerpo se podría utilizar en la actualidad como marcador de ausencia de patología autoinmune sistémica en pacientes ANA positivos.

**Objetivos:** Este estudio se ha centrado en dos objetivos. En primer lugar, la determinación de la prevalencia de pacientes positivos para anti-DFS70 utilizando un ensayo de fase sólida tras positividad en IFI compatible con un patrón AC-2. En segundo lugar, la determinación de la prevalencia de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) en pacientes con anti-DFS70 positivos.

**Materiales y métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo para el que se seleccionaron dos cohortes de pacientes.

Cohorte 1: 42 pacientes consecutivos referidos para el cribado de ANA debido a la sospecha de EAS con resultado positivo en la prueba IFI Hep-2 (Immunoconcepts, Sacramento) y patrón AC-2.

Cohorte 2: 30 pacientes consecutivos referidos para el cribado de ANA debido a la sospecha de EAS con resultado positivo para la prueba EliA DFS-70 (Thermo Fisher Scientific, Friburgo).

En todos los pacientes se realizó un cribado de ANAs mediante dos ensayos en fase sólida, EliA CTD Screen y EliA dsDNA (Thermo Fisher Scientific, Friburgo) y se incluyó el diagnóstico final por parte del especialista.

**Resultados:** En la cohorte 1, solamente un paciente (2,40%) fue positivo para EliA DFS70. Se trató de un paciente también positivo para EliA dsDNA y con diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR). El 52% (22) de los pacientes incluidos tenían diagnóstico de EAS, siendo solo 18 de ellos positivos para EliA CTD Screen. De los 20 pacientes sin EAS 16 fueron negativos para EliA CTD Screen.

En la cohorte 2, todos los pacientes positivos para EliA DFS70 fueron positivos para ANA IFI y mostraron un patrón de tipo AC-2. Sólo un 10% (3) de ellos fueron diagnosticados de una EAS. Los tres pacientes fueron positivos para EliA CTD Screen y EliA dsDNA.

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que solo una pequeña parte de los pacientes con patrón AC-2 en IFI son positivos para DFS70, y además prácticamente la mitad tienen EAS. Además, tal como ha sido previamente descrito, parece representar un biomarcador potencialmente importante en aquellos pacientes con DFS70 positivo, la probabilidad de EAS es baja<sup>1</sup>.

#### Bibliografía:

- Cheng CF, Shih MC, Lan TY, Li KJ. Anti-DFS70 Antibodies for Differentiating Systemic Autoimmune Rheumatic Disease in Patients with Positive ANA Tests: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* (Basel). 2021;11(9):1592.

## 009

### ANTICUERPOS ANTI-HU Y ANTI-ZIC4 ASOCIADOS A CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS PEQUEÑAS - A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Tapia Artilles, G.D. García Aguilar, M. Kassih Ibrahim, T. Hernández Lemes, E. Juárez López, A. Hoppe, J. Paco Ferreira, M.J. Cuesta Rodríguez.

*Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.*

**Introducción:** Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un conjunto de signos y síntomas del sistema nervioso asociados a tumoración maligna, no causados directamente por el cáncer, sino que son efecto indirecto mediado por el sistema inmune por la producción de anticuerpos denominados onconeuronales. Presentan baja incidencia (menos del 1% de pacientes con cáncer). En la mayoría de los casos (70%) los SNP se manifiestan antes que el tumor y más de la mitad de casos de SNP se asocian a cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC).

Uno de los anticuerpos onconeuronales más frecuentes y estudiados es el Anti-Hu (también llamado ANNA-1), asociado a neuropatía sensitiva, degeneración cerebelosa paraneoplásica y encefalomielititis. Se ha relacionado fundamentalmente con SCLC (80%) y en menor medida con carcinoma de próstata, neuroblastoma, cáncer de mama y sarcoma. En ocasiones puede estar presente en pacientes con cáncer sin síntomas neurológicos (hasta un 16% de pacientes con SCLC).

El anticuerpo Anti-ZIC4 (zinc finger protein 4) también se ha relacionado con encefalitis y degeneración cerebelar asociada a SCLC, y frecuentemente aparecen de forma paralela al anti-Hu.

**Descripción del caso:** Mujer de 70 años diabética, hipertensa y fumadora de un paquete/día desde hace 47 años, acude a Urgencias por un cuadro de desorientación,

agresividad e incontinencia de esfínteres urinarios de varios días de evolución. Antecedentes familiares (padre y hermanos) con diagnóstico de cáncer de pulmón. La exploración física revela broncoespasmo leve, sin signos neurológicos destacables y analítica sin hallazgos significativos. Ingresa a cargo de Medicina Interna donde se le realizan diversas pruebas complementarias, entre otras estudio autoinmune completo. Se detectan anticuerpos anti-Hu positivos (tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo) mediante InmunoBlot ("EUROLINE-Síndromes neurológicos paraneoplásicos 12 Ag (IgG)" de Euroimmun®). Se confirma dicho resultado por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en tejido de cerebelo de primate ("Neurology Mosaics EUROPattern" de Euroimmun®) a título 1:3200. Además, resulta positivo el anticuerpo Anti-ZIC4 (título 1:32). En tomografía computarizada se observan diversos nódulos pulmonares sugestivos de malignidad, que tras estudio anatomopatológico la paciente es diagnosticada de SCLC.

**Discusión:** Se trata de un caso de SCLC con presencia de anticuerpos anti-Hu y anti-ZIC4 positivos. Si bien el hallazgo del laboratorio no se ha anticipado en años al diagnóstico, se trata de un factor importante al sugerir mal pronóstico del cáncer.

Por otro lado, el cuadro neurológico de la paciente (desorientación y agresividad) no es el típico SNP para este tipo de anticuerpos. Esto dificulta discernir si se trata de un caso de paciente con SCLC que presenta el anticuerpo pero no presenta los síntomas neurológicos o aquel donde el SNP se manifestará de forma tardía. De cualquier forma sería recomendable incluir la exploración neurológica en el plan de seguimiento de la paciente.

#### Bibliografía:

- Didelot A, Paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Med Interne*. 32-10, 2011, 605-11
- Rosenfeld MR, Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system, *Semin Neurol*. 30-3, 2010, 320-31

## 010

### ANTICUERPOS ANTI-TIF1-γ Y DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA EN NUESTRA ÁREA

E. Del Corral Rodríguez, S. Calabuig Ballester, N. Casacuberta Barberà, P. Liébanas García, A. Ibáñez Galera, C. Gallego Fernández, T. Sans Mateu.

*Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa.*

**Introducción:** La dermatomiositis es un tipo de miopatía inflamatoria idiopática poco común caracterizada por debilidad muscular y erupción cutánea. Se ha relacionado con trastornos autoinmunes y cada vez se identifican más autoanticuerpos que pueden estar presentes. También se asocia notablemente a cáncer (predominantemente de ovario), dando lugar a dermatomiositis paraneoplásica, a la cual están altamente asociados los anticuerpos anti-TIF1-γ. Éstos son anticuerpos frente al Factor intermediario de transcripción 1 gamma y se asocian sobre todo a dermatomiositis paraneoplásica en adulto, mientras que en la forma juvenil de dermatomiositis no suele haber neoplasia.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es valorar la relación entre la positividad para anti-TIF1-γ y la dermatomiositis paraneoplásica en pacientes de nuestra región sanitaria.

**Material y Método:** Es un estudio descriptivo,

observacional y retrospectivo en el que se han seleccionado los resultados positivos para anti-TIF1- $\gamma$  mediante inmunodot que incluye doce antígenos relacionados con miositis (Alphadia) desde enero de 2020 hasta marzo de 2023 en nuestra región sanitaria, y se han analizado sus características.

**Resultados:** Se puede observar un incremento en el número de determinaciones solicitadas en los últimos años (Tabla 1).

	Total pruebas	Positivos TIF1- $\gamma$	%
2020	58	2	3,45
2021	169	1	0,59
2022	202	6	2,9
01/01-31/03 DE 2023	56	0	0

Tabla 1. Total de inmunodots de miositis solicitados y pacientes positivos para anti-TIF1- $\gamma$  por año.

Los pacientes positivos son predominantemente mujeres (Tabla 2) y tienen una media de edad de 59 años.

Sexo	Positivos TIF1- $\gamma$	%
Hombre	3	33,33
Mujer	6	66,67

Tabla 2. Pacientes positivos para anti-TIF1- $\gamma$  por sexo.

PACIENTE	SEXO	EDAD	AUTOINMUNIDAD	CLÍNICA	NEOPLASIA
1	H	82	Anti-Jo1, anti-Ro52.	Sd. antisintetasa	No
2	H	70	Negativa	EPID	No
3	D	74	Negativa	EPID	No
4	H	72	Negativa	EPID	No
5	D	66	AC-3 + AC-21	Colestasis	-
6	D	63	AC-3	Esclerosis sistémica, Raynaud	-
7	D	36	AC-18/19/20	Sospecha enfermedad autoinmune sistémica	-
8	D	63	AC-1 + AC-18/19/20	Dermatomiositis	Trompa de Falopio
9	D	6	AC-18/19/20	Dermatomiositis	-

Tabla 3. Pacientes positivos para anti-TIF1- $\gamma$  desde 2020, con sexo, edad, clínica y otras pruebas de autoinmunidad.  
EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa

La tabla 3 muestra que los pacientes presentan clínica diversa y anticuerpos antinucleares (mediante inmunofluorescencia indirecta) negativos o con predominio de patrones citoplasmáticos granulares. Dos de ellos (22,2%) tienen dermatomiositis, una forma juvenil y una asociada a neoplasia.

**Conclusión:** Ante la importante asociación entre anti-TIF1- $\gamma$  y dermatomiositis paraneoplásica, se recomienda realizar un seguimiento y cribado de neoplasia a los pacientes con dermatomiositis positivos para estos anticuerpos.

De nuestros nueve pacientes positivos, solo dos tienen diagnóstico de dermatomiositis. Uno de ellos siendo forma juvenil y, por lo tanto, no asociada a neoplasia y, el otro, una mujer adulta con cáncer de trompa de Falopio. Por lo tanto, la única paciente que presenta dermatomiositis en forma adulta y tiene anti-TIF1- $\gamma$  positivos sí que presenta dermatomiositis paraneoplásica. Sería conveniente realizar también un seguimiento durante los próximos años al resto de pacientes que no han desarrollado este tipo de clínica.

#### Bibliografía:

- Hernández Valverde A. "Dermatomiositis Como Síndrome Paraneoplásico." Revista Medica Sinergia,

vol. 5, no. 7, 2020, <https://doi.org/10.31434/rms.v5i7.534>

- Bielsa I. "Nuevos Autoanticuerpos En La Dermatomiositis." Actas Dermo-Sifiligráficas, vol. 100, no. 3, 2009, pp. 182–189, [https://doi.org/10.1016/s0001-7310\(09\)70533-2](https://doi.org/10.1016/s0001-7310(09)70533-2)
- García-De La Torre I. "Alteraciones De Laboratorio Y Autoanticuerpos." Reumatología Clínica, vol. 5, 2009, pp. 16–19., <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.09.005>

## 011

### BLOQUEO CARDIACO EN RECIÉN NACIDO PRETERMINO

L. Martínez Salazar, Á. Collado Perez, S. García Muñoz, I. Benito Lorenzo, J. Uriarte Carpio.

*Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.*

**Introducción:** El bloqueo auriculoventricular (BAV) congénito es un fenómeno infrecuente con una incidencia estimada de 1/20.000 nacidos vivos. La causa más prevalente de esta patología es autoinmune, debido al

paso transplacentario de autoanticuerpos maternos, principalmente anti-Ro y anti-La, especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Sin embargo, incluso cuando los niveles de autoanticuerpos maternos son elevados, tan solo el 2-5% de los fetos desarrollará lupus neonatal a pesar de recibirlos y de estos, un 15-30% lo harán en forma de BAV.

El paso de anticuerpos al feto suele ocurrir entre la semana 16-24 del embarazo, que es cuando se manifiesta el daño en la conducción cardiaca, siendo en la mayoría de casos irreversible y que requerirá la posterior implantación de marcapasos.

**Exposición del caso:** Mujer de 28 años embarazada de 36 semanas remitida a urgencias por detectar en control de tercer trimestre bradicardia fetal. No presenta antecedentes clínicos de interés y el embarazo ha sido controlado de forma parcial. Se confirma bradicardia fetal mantenida, realizándose cesárea urgente.

El recién nacido es ingresado en la UCI neonatal para control y estudio. Se observa un BAV completo con frecuencia cardiaca 65-70 lpm y patrón respiratorio inmaduro. En la analítica se observa discreta acidosis respiratoria con

concentraciones de troponina de 35 ng/L (0-14 ng/L) y de NTproBNP 1554 pg/ml.

Se realiza estudio de autoinmunidad como posible causa de bradiarritmia, obteniendo anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título 1/1280 con patrón moteado, DNA doble cadena negativo y anticuerpos anti-Ro, anti-La y anti Ro52 positivos. Adicionalmente, se realiza estudio de autoinmunidad en la madre, observándose los mismos resultados con la única diferencia de ANA positivos a título 1/2560.

El recién nacido es diagnosticado de lupus neonatal, manteniendo controles periódicos por el servicio de cardiología, sin la necesidad de implantación de marcapasos actualmente.

La madre se encuentra asintomática en seguimiento anual por el servicio de reumatología.

**Discusión:** El diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes ha ido aumentando a lo largo de los años gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas, pero siguen existiendo casos de portadoras asintomáticas, como el caso que se presenta. Estas pacientes presentan un alto riesgo de desarrollar una conectivopatía en el futuro.

Es importante mantener un estrecho control del embarazo en dichas pacientes para evitar el desarrollo de la enfermedad en el feto, especialmente la afectación cardíaca y el BAV, potencialmente mortal.

El estudio de autoinmunidad en neonatos que presentan bradiarritmias es fundamental para descartar el origen autoinmune de la patología.

En nuestro caso, el diagnóstico de lupus neonatal puso de manifiesto la presencia de autoanticuerpos en la madre también, a pesar de que ella no presentara ninguna manifestación clínica, lo cual permitió realizar un diagnóstico y seguimiento precoz.

#### Bibliografía:

- MELIM, C. Congenital atrioventricular heart block: From diagnosis to treatment. *Revista Portuguesa de Cardiología*, 2022.
- CHACÓN, Rocío Porcel, et al. Lupus eritematoso neonatal: revisión de casos en los últimos 5 años. *Reumatología clínica*, 2014, vol. 10, no 3, p. 170-173.
- MANOLIS, Antonis A., et al. Congenital heart block: Pace earlier (Childhood) than later (Adulthood). *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2020, vol. 30, no 5, p. 275-286.

## 012

### CASO CLÍNICO: DERRAME PLEURAL SECUNDARIO A ARTRITIS REUMATOIDE

T. Dorta Ramos, E. Juárez López, H.M. Cabrera Valido, M.J. Cuesta Rodríguez, G.D. García Aguilar, A.M. Sánchez De Abajo, Á. Cabrera Argany, T. Hernández Lemes.

*Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.*

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune. Se caracteriza por la afectación de forma simétrica de múltiples articulaciones y por la aparición de distintos síntomas generales inespecíficos, así como, manifestaciones extraarticulares entre las que se encuentra el derrame pleural pseudoquiloso, la pericarditis o los nódulos reumatoides.

**Exposición del caso:** Paciente varón de 53 años, fumador, con artritis reumatoide diagnosticada hace 4 años que en la actualidad está mal controlada. Presenta cuadro de disnea, sin tos ni otros síntomas, por lo que se realiza radiografía de tórax donde se objetiva un derrame pleural con dos imágenes nodulares en el hemitórax derecho.

Se realiza toracocentesis, y se recibe en nuestro laboratorio una muestra de líquido pleural (LP) de color amarillento y aspecto lechoso-turbio obteniéndose los siguientes resultados: glucosa: 19.1 mg/dL, proteínas: 6.3 g/dL, albúmina: 2.4 g/dL, LDH: 1720.0 U/L, amilasa: 33.0 U/L, colesterol: 250.0 mg/dL, triglicéridos: 24.0 mg/dL, ADA: 73.2 U/L y factor reumatoide: 24.9 UI/mL.

En la observación al microscopio impresiona elevada degradación celular, con un recuento de celular de 500 leucocitos/uL y predominio de polimorfonucleares (70%). Destaca la presencia de abundantes estructuras de aspecto rectangular con muescas en los bordes, incoloras y planas sugestivas de cristales de colesterol.

**Discusión:** El derrame pleural pseudoquiloso o pseudoquilotórax es causado, principalmente, por tuberculosis, y en menor medida por AR, en esta última se puede presentar en el 3-5% de los pacientes. Es más frecuente en varones, generalmente asintomáticos, con una edad media de 60 años y casi siempre asociada a nódulos reumatoides subcutáneos.

Se caracteriza por la presencia de un líquido turbio o lechoso en el espacio pleural con alto contenido en colesterol (mayor a 200 mg/dL), cifras bajas de triglicéridos (menos de 50 mg/dL) y ausencia de quilomicrones. En los casos de pseudoquilotórax, el análisis del LP en el Laboratorio Clínico puede resultar determinante ya que la observación al microscopio de cristales del colesterol tienen valor diagnóstico, aunque su presencia es poco frecuente, de ahí la importancia de su visualización.

Podemos concluir que con la combinación de pruebas de imagen, clínica del paciente y las evidencias obtenidas en el análisis del LP por el Laboratorio Clínico nos encontramos ante un derrame pleural pseudoquiloso secundario a AR.

## 013

### CORRELACIÓN DE LA INMUNOPARESIA DE UHLC DE PACIENTES CON GMSI Y SU PROGRESIÓN A MM.

V. Boticario Calvo, R. Jañez Carrera, S. Martín Garrido, A. Irusta Gonzalo, T. Madero Jiménez, C. Córdoba Chicote, G. Ruíz Martín.

*Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.*

**Introducción:** La Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI) es un predecesor del Mieloma Múltiple (MM). Sin embargo, solo un porcentaje de pacientes con GMSI progresará. Hevylite® es un inmunoensayo que detecta específicamente los pares de cadena pesada/ligera IgGk, IgGl, IgAk, IgAl, IgMk, IgMI, permitiendo la cuantificación tanto del par involucrado (iHLC) en la patología, como la del no involucrado (uHLC).

**Objetivo:** Estudiar el valor de la inmunoparesia asociada al isotipo (IMI) o supresión del par uHLC en los pacientes con GMSI, así como su relación con los grados de riesgo de progresión a MM.

**Metodología:** Estudio retrospectivo de muestras de pacientes con GMSI confirmada de cadena intacta desde el año 2015 a la actualidad.

La búsqueda de los resultados bioquímicos se realizó utilizando el programa Omnium Roche® y la historia digital en Selene® para el diagnóstico clínico.

Las electroforesis se realizaron en el equipo Hydrasys 2 Sebia®. La cuantificación de iHLC y uHLC se realizó utilizando ensayos Hevylite The Binding Site® en un turbidímetro Optilite®. Las inmunoglobulinas totales (IgG, IgA e IgM) se cuantificaron por nefelometría BNII® (Siemens) y Alinity (Abbott) por cambio de tecnología.

El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism, versión 9.5.1.

**Resultados:** Se han analizado 240 muestras de GMSI en el momento del diagnóstico (156 IgG, 44 IgA y 40 IgM). De esas muestras, el 97% (n=233) tenían componente monoclonal detectable por SPEP (SPEP positiva), mientras que solo el 27.5% (n=66) presentaban PM medible (SPEP > 1 g/dL). Sin embargo, el 89.2% de los pacientes analizados presentaban la ratio de Hevylite (HLCr) alterada en el momento del diagnóstico.

Además, solo el 36.25% (n=86) de los pacientes con GMSI presentaban inmunoparesia clásica, esto es, supresión de una o las dos inmunoglobulinas no implicadas en la patología. Sin embargo, cabe destacar que el 44.6% (n=107) de las muestras presentaban IMI, siendo esta severa (supresión de uHLC ≥ 50%) en el 38.32% (n=41) de los casos.

Analizando la frecuencia de la IMI en función del isotipo de la PM, los pacientes de tipo IgM fueron los menos afectados (17.5%) en comparación con los pacientes de tipo IgG (45%) e IgA (68%). Además, la presencia de IMI fue más frecuente en los pacientes con mayor riesgo de progresión a MM. El análisis de las concentraciones de la uHLC IgG κ en pacientes con GMSI de tipo IgG λ mostró una tendencia a la baja a medida que el riesgo de progresión aumentaba (p=0.0039). La misma correlación se observó para la uHLC λ en pacientes con GMSI de tipo IgG κ (p=0.0003).

**Conclusiones:** En este estudio la inmunoparesia medida por Hevylite® en pacientes con GMSI, se correlaciona con el grado de progresión a MM. Además, se observa una correlación inversamente proporcional de la concentración de la uHLC con el riesgo de progresión en los pacientes de tipo IgG. Todo ello sugiere que la IMI podría tener un papel importante en la transformación de GMSI a MM, pudiéndose convertir potencialmente en un factor de riesgo más.

## 014 CRIOGLOBULINEMIA TIPO II (MIXTA). A PROPÓSITO DE UN CASO

N. Poveda Ródenas, S. Cabal Soto, S. Carbonell Simó, A. Jiménez García, M.A. Guerrero Torregrosa, R. Clarí Mompó, J. Díaz Torres.

*Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud, Elda.*

**Introducción:** La crioglobulinemia describe la presencia de inmunoglobulinas que precipitan a una temperatura inferior a 37°C, disolviéndose al calentar la muestra. La presencia de estas proteínas puede no asociar patología, o estar relacionada con enfermedades infecciosas, neoplásicas o autoin-

Se pueden clasificar en función del tipo de inmunoglobulina que constituye el crioprecipitado.

- Tipo I: son componentes monoclonales IgM, con menor frecuencia IgG y rara vez IgA o cadenas ligeras libres, sin actividad de factor reumatoide. Se relacionan principalmente con patología hematológica.
- Tipo II: están compuestas por IgG policlona y un componente monoclonal, generalmente IgM, con actividad de factor reumatoide. Frecuentemente relacionadas con infecciones crónicas.
- Tipo III: están formadas por IgM policlonales con actividad de factor reumatoide e IgG policlona, principalmente asociadas a enfermedades autoinmunes.

**Exposición del caso:** Varón de 58 años, con antecedentes de estenosis aórtica severa con recambio valvular, insuficiencia renal crónica (estadio III) y síndrome constitucional con pérdida de peso en seguimiento.

Presenta lesiones purpúricas de años de evolución. En las pruebas de imagen se objetiva esplenomegalia, sin otros hallazgos de interés.

Se le solicita analítica completa en la que destaca: complemento C4 indetectable < 0,6 mg/dl, factor reumatoide elevado 690 U/L (valor de referencia 0-14 U/L), IgM 417 (valor de referencia 40-230 mg/dL) y anticuerpos anti-nucleares, PR3 y MPO negativos. También se encuentra disminuido el valor del filtrado glomerular (52,1 ml/min/m<sup>2</sup>) en relación con la enfermedad renal de base, presentando hematuria sin proteinuria.

Se comentan los resultados analíticos con médico responsable del paciente, planteando estudio de crioglobulinas, obteniendo un resultado positivo de las mismas. El crioprecipitado fue tipificado mediante inmunofijación observando una banda de aspecto monoclonal IgM kappa e IgG policlona, indicativo de crioglobulinemia tipo II.

**Discusión:** La crioglobulinemia es una patología poco frecuente, con una prevalencia de 1:100.000 personas, afectando al sexo femenino más que al masculino (ratio 3:1).

Su detección por parte del laboratorio es de suma importancia, siendo clave la fase preanalítica en la que se debe vigilar la correcta toma de la muestra, manteniendo una temperatura adecuada 37-40 °C y su posterior procesamiento, para evitar falsos negativos.

Se presenta un caso de crioglobulinemia tipo II (mixta), caracterizada por cursar con lesiones purpúricas como signo de vasculitis por depósito de inmunocomplejos. Este tipo de crioglobulinemia se relaciona frecuentemente con infección por virus de la hepatitis C o en menor medida con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, el paciente presenta serología de hepatitis C y virus de Epstein Barr (VEB) negativas, el resto de las pruebas serológicas son no concluyentes por posibles reacciones inespecíficas, las pruebas de enfermedades autoinmunes también son negativas.

Ante estos hallazgos se diagnóstica al paciente con crioglobulinemia tipo II de etiología incierta y continúa en estudio.

### Bibliografía:

- Rodríguez González T, Jiménez Jiménez J. Crioglobulinas: características y metodología de estudio. Recomendación (2014). Rev Lab Clin.9(3), 2016, 124-30.
- Mariscal-Rodríguez A, Villar Guimerans LM, López-

Trascasa M, Hernández González M, Moga Naranjo E. Guía de laboratorio para el diagnóstico de pacientes con síndrome crioglobulinémico. *Rev Clin Esp.* 219(9) 2019, 505-513.

- Nafría Jiménez B, Oliveros Conejero R. Paciente con sospecha de vasculitis que revierte con calor en un caso de dolor abdominal. *Form Cont Lab Clin.*;63,2022- 2023, 68-80.

## 015

### DETECCIÓN DE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN EN HECES PARA MONITORIZAR LA ADHERENCIA A LA DIETA SIN GLUTEN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CELÍACA

R. Pliego Morante, M. Molero Luis, M.G. Serrano Olmedo, L. Pérez Suárez, S. Álvarez Casasempere, D. Villar Torrubiano, A. García Jiménez, G. Crespo Sánchez.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** La adherencia a una dieta sin gluten (DSG) es esencial para reducir los síntomas asociados a la enfermedad celíaca (EC) y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las transgresiones son comunes en esta población, lo que ha impulsado la búsqueda de herramientas no invasivas para detectar el consumo de gluten. Los péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) son fragmentos proteicos del gluten resistentes a la digestión gastrointestinal, y su presencia en heces (h-GIP) indicaría consumo de gluten.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de la determinación del h-GIP para monitorizar la adherencia a la DSG en pacientes pediátricos con EC.

Estudiar en qué rango de edad se cometen más transgresiones.

Valorar la influencia del día de la semana escogido para tomar la muestra de GIP en el seguimiento.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo observacional de 92 pacientes celíacos en seguimiento por el servicio de Gastroenterología infantil durante los meses de enero-febrero de 2023. Se recogieron 2 muestras de heces por paciente: lunes y jueves consecutivos para detectar transgresiones durante el fin de semana y entre semana, respectivamente. Simultáneamente se revisaron variables epidemiológicas (edad), analíticas (ferropenia, anticuerpos antitransglutaminasa (ATG)) y clínicas (osteopenia, retraso en la curva de crecimiento, sintomatología).

Las muestras se analizaron mediante el test rápido semicuantitativo iVYCheck-GIP Stool (Biomedal).

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS-22.0.

**Resultados:** De los 92 pacientes celíacos (edad promedio 10.7 años y seguimiento medio de 6.5 años), un 75% de los participantes entregó las dos muestras. Del total, 17 pacientes (18.5%) presentaron al menos un resultado con h-GIP positivo, a pesar de tener ATG negativos 14 de ellos.

Encontramos una asociación significativa entre edad y h-GIP positivo, mostrando más transgresiones el grupo de edad  $\geq 13$  años ( $p=0.018$ ).

De los pacientes que entregaron dos muestras se detectaron más h-GIP positivos en las muestras recogidas el lunes (37%) vs. jueves (25%), sin ser este hallazgo estadísticamente significativo.

A los dos años del seguimiento el 93% de los pacientes

normalizaron los ATG. Entre los 6 pacientes que no negativizaron, 5 presentaban h-GIP positivo. Los pacientes con h-GIP positivo presentaron con mayor frecuencia una negativización de ATG tardía ( $>2$  años), siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p=0.013$ ). Del resto de variables estudiadas, solo se observó asociación significativa con el GIP en el caso de la osteopenia.

**Conclusiones:** En nuestra serie, se han detectado mayor número de transgresiones en los pacientes adolescentes ( $\geq 13$  años), especialmente durante el fin de semana.

Basándonos en nuestros resultados, no tenemos datos suficientes que permitan concluir si deberíamos priorizar la toma de 2 muestras frente a una. Aun así, parece que en aquellos casos en los que sólo pudiera tomarse una muestra tiene mayor rentabilidad diagnóstica la recogida el lunes. Sería conveniente realizar más estudios para comprobarlo.

Tras constatar que el GIP semicuantitativo es un buen parámetro para detectar transgresiones, debemos plantearnos su cuantificación, ya que algunos estudios reportan la buena correlación con la lesión histológica intestinal con el fin de evitar biopsias de seguimiento.

#### Bibliografía:

- Roca, M. Detection and quantification of gluten immunogenic peptides in feces of infants and their relationship with diet. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 2019; 111(2), 106–110.
- Comino, I. Fecal gluten peptides reveal limitations of serological tests and food questionnaires for monitoring gluten-free diet in celiac disease patients. *The American Journal of Gastroenterology.* 2016; 111(10), 1456–1465.
- Coto, L. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(37), 6306–6321.

## 016

### DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO I EN FASE ASINTOMÁTICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Piqueras Rodríguez, R.M. Pascual Costa, M. Simó Castelló, A. Martínez Cerezuela, J. Tortosa Carreres, R. Andreu Escrivá, V. Tadeo Garisto, B. Laíz Marro.

*Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

**Introducción:** La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica que puede presentarse con un cuadro insidioso crónico o un cuadro de inicio agudo. Su diagnóstico se basa en los resultados bioquímicos, pruebas de autoinmunidad e histología hepática.

**Exposición del caso:** Mujer de 31 años que consulta en atención primaria por cuadro de polialtralgalgia tras resolución de infección COVID19 sin otros antecedentes de interés.

En la analítica remitida desde el centro de salud destaca importante aumento de enzimas hepáticas de novo con bilirrubina total en rangos de referencia (Tabla 1).

Ante los hallazgos encontrados se decide ampliar el estudio con serología de virus hepatotropos, resultando estos negativos, y pruebas de autoinmunidad.

Los resultados de IFI ANA e IFI en triple tejido resultaron sugerentes de hepatitis autoinmune tipo I (Tabla 1), por lo

Parámetro	Día 1. Analítica centro de salud	Día 3. Primera consulta en urgencias	Día 4. Segunda consulta en urgencias	Día 8. Seguimiento en ingreso en planta	Día 12. Analítica al alta
GOT(U/L)	847	1327	1305	947	754
GP(U/L)	1424	1981	2024	1370	1167
Bilirrubina total(mg/dL)	0,98	4,83	5,96	7,86	10,25
IQ(%)	-	91	76	70	100
Fibrinógeno(mg/dL)	-	365	340	67	298
IFI ANA	AC.15: Citoplasmático fibrilar lineal tipo actina a título 1/640 AC 8.9.10: Nucleolar a título 1/160	-	-	-	-
IFI Triple tejido	Anticuerpos anti-músculo liso positivos a título 1/1280	-	-	-	-
Blot perfil hepático	Anticuerpos anti-actina positivo fuerte	-	-	-	-

Tabla 1. Resultados de laboratorio iniciales y durante el evolutivo de la paciente. (Comunicación 016)

que se decidió ampliar estudio con blot de perfil hepático, con resultado de anticuerpos anti-actina positivo fuerte.

A la vista de los resultados se contactó telefónicamente con el médico de atención primaria quien derivó a la paciente a urgencias para valoración. En urgencias tras valoración y dada la ausencia de clínica con resultados de hemostasia conservados se decide alta explicando los síntomas/signos de alarma y citación para biopsia hepática preferente.

Pasadas 24 horas la paciente regresa a urgencias por aparición brusca de vómitos, acolia, tinte icterico, cefalea y dolor abdominal. Se decide repetir nuevamente analítica con perfil hepático para seguimiento y dado el histórico de resultados obtenidos (Tabla 1) asociados al empeoramiento clínico se decide ingreso y se inicia pauta con metilprednisolona.

El resultado de la biopsia hepática mostró hepatitis periportal y lobular colestásica con grado de actividad necroinflamatoria moderada compatible con etiología autoinmune, datos que junto a los resultados del estudio de autoinmunidad confirmaron HAI tipo I. Al tratamiento con metilprednisolona se adicionó micofenolato mofetilo, presentando la paciente una evolución favorable con alta a los pocos días.

**Discusión:** La HAI es una enfermedad poco frecuente de curso crónico asociada a la presencia de anticuerpos circulantes y que suele responder al tratamiento inmunosupresor. Es importante realizar un diagnóstico temprano que permita instaurar a la mayor brevedad posible el tratamiento con el fin de disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Por ende, el papel del laboratorio clínico resulta esencial para orientar el diagnóstico y acortar tiempos de respuesta.

## 017 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE ALPHA-GAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Garrido Contreras, M.V. Muruzábal Sitges, S. Fernández-Landázuri, A.I. Díez Peña, A. Pérez-Aradros Marin.

Hospital Universitario San Pedro, Logroño.

**Introducción:** El síndrome de alpha-gal se describió en 2009, donde se reportaron reacciones alérgicas tardías a la carne de mamífero. Estas observaciones clínicas se pudieron demostrar al identificar la presencia de IgE específica frente al oligosacárido galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa (alpha-gal). Las particularidades de este síndrome que lo diferencian con otras alergias alimentarias son:

- desarrollo mayoritariamente en edad adulta, cuando previamente se había tolerado la carne roja
- retraso en los síntomas alérgicos, más de 2 horas
- sensibilización frente a un carbohidrato, a diferencia de la mayoría de alergias alimentarias donde la sensibilización es frente a proteínas
- sensibilización tras picadura por garrapata y no por ingesta previa de alimento.

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran en mayor porcentaje síntomas cutáneos y gastrointestinales, y en algunos casos aparición de anafilaxia.

**Exposición del caso:** Varón de 49 años que desde hace 3 años presenta episodios repetidos de urticaria que comienzan pasadas 6-7 horas tras la ingesta de carne roja, con habones en piernas y progresivamente generalizados. Refiere alguna picadura de garrapata, la última hace más de un año, aunque frecuente mucho el monte y está en contacto con ganado. Se le realizan pruebas complementarias donde se observa un resultado dudoso para ternera cruda mediante pruebas cutáneas en prick-test y en cuanto a los resultados analíticos se observa lo siguiente:

Inmunoglobulina E	1865 U/mL	[0-100]
sIgE Alpha-Gal	>100 kU/L	[0-0.35]
sIgE Cerdo	35.8 KU/L	[0-0.35]
sIgE Ternera	71.6 kU/L	[0-0.35]
sIgE Cordero	21.6 kU/L	[0-0.35]
sIgE Pollo	0.12 kU/L	[0-0.35]
sIgE Anisakis	39.8 kU/L	[0-0.35]

Ante dichos resultados se concluye alergia alimentaria a carne roja por sensibilización a alpha-gal, por lo que se recomienda evitar la ingesta de carne roja y la picadura

de garrapatas. En los diferentes controles evolutivos que se realizan como parte de su revisión, se observan los siguientes resultados:

IgE específica (U/mL)	08/2018	09/2020	08/2022
<b>Alpha-gal</b>	<b>&gt;100</b>	<b>54.0</b>	<b>14.5</b>
Cerdo	35.8	13.9	4.81
Ternera	71.6	23.1	7.76
Cordero	21.6	7.42	1.76
Pollo	0.12	<0.1	<0.1

**Discusión:** En los controles evolutivos que se le realizan al paciente para revisar la implementación de dichos cambios terapéuticos, se observa una clara disminución de los niveles de IgE específica frente a alpha-gal, por lo que se puede concluir un buen cumplimiento de las recomendaciones. En pacientes alérgicos a carne de mamíferos por sensibilización a alpha-gal, a menudo los síntomas no se manifiestan siempre que se consume carne roja. Es por lo tanto imprescindible realizar un control estrecho de la evolución, ya que la aparición de síntomas de reacción va a depender de factores como la cantidad, la forma de preparación, la proporción de grasa del alimento etc., junto con cofactores como la ingesta de AINES, inhibidores de la bomba de protones, el ejercicio físico intenso y el alcohol. Así mismo, se debe evitar la utilización de Cetuximab, así como fármacos, vacunas y alimentos que contengan gelatinas derivadas de mamíferos. La única medida preventiva para evitar que el nivel de sensibilización a alpha-gal se vaya incrementando, es evitar las picaduras de garrapata.

#### Bibliografía:

1. Román-Carrasco P et al. The  $\alpha$ -Gal Syndrome and Potential Mechanisms. *Frontiers in Allergy*. 2021 Dec 16;2.
2. Macdougall JD, Thomas KO, Iweala OI. The Meat of the Matter: Understanding and Managing Alpha-Gal Syndrome. Vol. 11, *ImmunoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 37–54.

018

## DIAGNÓSTICO INTEGRADO EN UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE IGD

M. Pallarés Borràs, C. Lázaro Perona, J. Vidal Martínez, M. Fonolleda Ramboux.

*Catlab, Viladecavalls.*

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es la neoplasia de células plasmáticas (CPs) más frecuente y el MM IgD es un subtipo raro que se observa en el 1% de los pacientes. Se asocia a fracaso renal, lesiones óseas, hipercalcemia, anemia, fatiga, pérdida de peso, plasmocitomas extramedulares, amiloidosis y un curso clínico más agresivo.

La mayoría de los casos presentan picos monoclonales discretos en el proteinograma que pueden pasar desapercibidos sin una correcta orientación clínica, retardando el diagnóstico.

**Exposición del caso:** Varón de 69 años, en seguimiento por enfermedad de Alzheimer, es derivado a Hematología por clínica de astenia y pérdida de peso, con anemia macrocítica sin reticulocitosis, trombocitopenia, mielema con algún dacriocito, función renal conservada y no presentaba

hipercalcemia. Ante la sospecha clínica de mielofibrosis, se solicitó un proteinograma en suero, un estudio de la mutación *JAK2* y un screening de síndrome linfoproliferativo (LST) en sangre periférica (SP) y una biopsia de medula ósea (MO) para estudio inmunofenotípico.

En el proteinograma se observó un pico monoclonal elevado en la región gamma y se procedió a su tipificación. Por inmunosustracción se observó una sustracción completa del pico con el antisuero de cadenas ligeras Lambda, pero también se observó la sustracción de un segundo pico monoclonal más pequeño correspondiente a IgG y cadenas ligeras Kappa. Para caracterizar si el componente monoclonal (CM) mayoritario era de cadenas ligeras libres (CLL) o asociado a cadena pesada IgD o IgE, se completó el estudio por inmunofijación con anti-suero anti-IgD y anti-IgE. Dicho estudio reveló un CM IgD Lambda de 6,90g/L y un CM IgG Kappa de 1,36g/L (total de 8,26g/L). Se cuantificó una IgD >1704mg/dL y una ratio de CLL Kappa/Lambda de 0,02. En orina se detectó un CM de CLL Lambda.

En SP no se detectó la mutación *JAK2* y en el estudio de LST por citometría de flujo se detectaron posibles CPs aberrantes, por lo que se amplió un estudio inmunofenotípico completo de CPs confirmando la presencia de un 3,93% de CPs monoclonal Lambda. En MO se observaron un 25,63% de CPs, sobre el total de células nucleadas, con fenotipo aberrante monoclonal Lambda (cytIgL+, CD45-, CD38+, CD138+, CD19-, CD56+, CD27+/-, CD117-, CD81-).

En el PET-TAC se observaron múltiples lesiones óseas mixtas e hipermetabólicas con signos de infiltración en MO.

Finalmente se diagnosticó de MM IgD Lambda con infiltración importante en MO. El paciente no fue candidato a trasplante de MO por edad y enfermedad de Alzheimer, por lo que se inició tratamiento con Daratumumab y Lenalidomida, llegando a una disminución del CM de 1,16g/L en la actualidad.

**Discusión:** Aunque la sospecha inicial fue de mielofibrosis y clínicamente el paciente presentaba una función renal conservada sin hipercalcemia, la presencia de astenia, pérdida de peso, anemia y lesiones óseas, así como los hallazgos del laboratorio sugestivos de MM ayudaron al diagnóstico final.

En nuestro caso, el paciente sí que presentaba un pico elevado en el proteinograma sospechoso de monoclonalidad, pero en muchos casos no es habitual, por lo que es importante ampliar el estudio con paneles completos en caso de elevada sospecha clínica.

#### Bibliografía:

- Monzón Vázquez T., Rodríguez Moreno A., Delgado Conde P., Delgado Domínguez J., Gomis Couto A., Barrientos Guzmán A.. Mieloma múltiple IgD lambda con fracaso renal agudo: A propósito de un caso. *Nefrología (Madr.)* 2010 ; 30( 1 ): 141-142. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952010000100027&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000100027&lng=es)
- José Luis García de Veas Silva, María del Señor López Vélez, Teresa Rodríguez Ruiz, Rafael Ríos Tamayo, Rafael Duro Millán, Carmen Bermudo Guitarte. Mieloma múltiple IgD: reporte de 5 casos clínicos. *Revista del Laboratorio Clínico*. Volume 10, Issue 2, 2017, Pages 100-104. ISSN 1888-4008, <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.10.002>
- Pisani et al.: IgD multiple myeloma a descriptive report of 17 cases: survival and response to therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2012 31:17. doi:10.1186/1756-9966-31-17



019

**DISCREPANCIAS EN LA REALIZACIÓN DE LOS TEST SEROLÓGICOS DE ESTUDIO DE CELIAQUÍA**

F.J. Ruiz Cosano, S.M. Lorenzo Hernandez, B. Heredia Galvez, R. Caro Narros, M. Garcia Torres, M.S. Gilarranz Suarez, M.V. Villalta Robles, P. Tajada Alegre.

*Hospital General de Segovia, Segovia.*

**Introducción:** La enfermedad celíaca es un proceso sistémico de carácter inmunológico, desencadenado por el consumo de gluten, cuyo tratamiento consiste en evitar el gluten de la dieta. Por lo que es fundamental un diagnóstico adecuado, lo que implica una alta confianza de los test diagnósticos serológicos.

**Objetivo:** Valorar la fiabilidad de resultados de los Ac anti-Transglutaminasa IgA (TtgA) en suero Elisa AeskuBlot Triturus. Este reactivo detecta epítomos de tres antígenos diferentes: Ac anti Transglutaminasa IgA, Ac anti-péptidos deaminados de gliadina (PDG) y Ac de unión entre ambos (neo-epítomo). El fabricante indica que al estar estos neo-epítomos más cerca estructuralmente de los antígenos fisiológicos, el test AESKULISA TtgA de nueva generación, muestra un marcado incremento de la sensibilidad y especificidad.

La determinación de anticuerpos IgG contra TtgG es la única serología específica disponible para ese 2% a 5% de pacientes con deficiencia de IgA. Se ha detectado un elevado número de casos subclínicos realizando un cribado para anti-Ttg, fomentando la teoría que la mayoría de casos de enfermedad celíaca no se detectan ni se tratan (modelo Iceberg). En teoría, este reactivo es capaz de evitar este problema.

**Material y métodos:** Se analizan los resultados de los test serológicos de celiaquía del último año. Para el estudio se seleccionan pacientes adultos con nueva positividad de TtgA a los que añaden el resto de marcadores serológicos de celiaquía (Ac Anti-Endomisio y PDG) y a los que se les realizó biopsia endoscópica para valorar la infiltración de linfocitos intraepiteliales.

**Resultados:** Se detectan 20 casos de nueva aparición con los siguientes resultados.

		Biopsia +	Biopsia -
TtgA + (20 pac.)	EMA + / PDG +	5	0
	EMA + / PDG -	1	0
	EMA - / PDG +	1	0
	EMA - / PDG -	9	5

Observamos 14 resultados “discrepantes” que son TtgA + con el resto de serología negativa:

- 9 pacientes presentan biopsia compatible con celiaquía. Estos resultados pueden justificarse por la detección del Ac de unión al new epítomo entre TtgA y PDG.
- De los 5 pacientes que presentan biopsia negativa, tres presentaban riesgo genético medio de enfermedad celíaca y a los otros dos no se les realizó. Podríamos catalogarlos como falsos positivos de la técnica o bien como potenciales celíacos.

**Discusión/conclusión:** El reactivo de AESKULISA para determinación de TtgA, que incluye la detección de PDG y

neo-epítomo de unión, puede ser útil en la catalogación de algunos pacientes celíacos que serían catalogados como “sensibilidad al gluten no celíaca” si empleáramos otros reactivos que solo detectan TtgA.

Por otro lado, este neo-epítomo de unión no está incluido en las guías de diagnóstico clínico, por lo que se presta a confusión a la hora de interpretar el resultado y de realizar pruebas adicionales invasivas, como puede ser la biopsia, por lo que los clínicos pueden ser escépticos a la hora de usarlo.

Los resultados observados confirmarían lo que el fabricante indica, que un bajo % de pacientes celíacos son solo positivos a este nuevo epítomo, haciendo este reactivo más sensible que otros.

**Bibliografía:**

- **Positive tissue transglutaminase antibodies with negative endomysial antibodies: low rate of celiac disease.** [Batia Weiss<sup>1</sup>](#), [Yoram Bujanover](#), [Benjamin Avidan](#), [Akiva Fradkin](#), [Ilana Weintraub](#), [Bracha Shainberg](#)
- **Insert tecnica AESKULISA tTg-A New generation:** <https://www.aesku.com/index.php/diagnostics/aeskulisa-elisa-test-kits/autoimmunity-elisa/gastroenterology/item/128-3503-ttg-a-new-generation>

020

**EL LABORATORIO COMO DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE CELIAQUÍA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

A. López Ramal, O. Guillén Martínez, M. Ibáñez Carrillo, M. Rodríguez Morote, M.J. Lucas Mayol, A. González Fernández, I. Carreño Dato, S. Maciá Soriano.

*Hospital General Universitario, Elche.*

**Introducción:** La celiaquía es una enfermedad sistémica desencadenada por la ingesta de gluten en individuos predispuestos genéticamente y cuyo cuadro clínico abarca desde el malestar intestinal hasta la malnutrición. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, que presenta una prevalencia del 1%, que en más del 70% de los casos se diagnostica en mayores de 20 años y que afecta mayoritariamente a mujeres (3:1).

Históricamente, la biopsia intestinal era condición indispensable para alcanzar el diagnóstico de celiaquía; sin embargo, la última guía de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP) actualizó los criterios diagnósticos con la finalidad de acelerar su diagnóstico. Como uno de sus puntos centrales, el diagnóstico en los pacientes pediátricos queda confirmado en aquellos pacientes que presenten unos valores de anticuerpos IgA anti-transglutaminasa (AcTGA) diez veces superiores al valor normal y que en una segunda muestra tengan positividad para anticuerpos anti-endomisio, sin necesidad de realizar biopsia intestinal. Por lo tanto, los resultados del laboratorio se han convertido en punto clave del diagnóstico de esta patología.

**Objetivos:** Cuantificar el número de pacientes pediátricos diagnosticados de celiaquía sin necesidad de biopsia intestinal según la SEGHP en nuestra área de salud desde el año 2019.

**Material y métodos:** Se recopilaron todas las peticiones

solicitadas al laboratorio en pacientes menores de 15 años que incluían la cuantificación de ActGA desde el 1 de enero de 2019 hasta el 30 de abril de 2023. Del total de peticiones se seleccionaron aquellas que presentaban valores de ActGA iguales o superiores a 100 UA/mL y, se comprobaron los resultados de la determinación de anticuerpos anti-endomisio en peticiones posteriores. Obtenida la información, se agruparon los pacientes en función de su sexo y por rangos de edad para conseguir una mayor profundidad en el análisis.

**Resultados:** 46 pacientes, 28 de ellos mujeres (28/46, 61%), fueron diagnosticados de celiaquía sin necesidad de someterse a una biopsia intestinal durante el período de estudio. Todos los pacientes que presentaron valores 10 veces superiores al límite superior de ActGA fueron positivos en la determinación de anticuerpos anti-endomisio. El análisis descriptivo de la población se resume en la Tabla 1.

	Total (n=40)	Mujeres (n=23)	Hombres (n=17)
Edad media (años)	7.3	8.0	6.5
0-5 años	16 (40%)	8 (35%)	8 (47%)
6-10 años	12 (30%)	7 (30%)	5 (29%)
11-14 años	12 (30%)	8 (35%)	4 (24%)

**Conclusiones:** el diagnóstico precoz de celiaquía en la población pediátrica es clave para evitar las complicaciones de la enfermedad (síntomas intestinales, retraso en el crecimiento...). En este sentido, el nuevo algoritmo diagnóstico ha permitido el diagnóstico de pacientes en todos los rangos de población pediátrica, constatándose la mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino. Asimismo, se ha observado una correlación del 100% entre los valores de ActGA y la presencia de anticuerpos anti-endomisio, poniendo de manifiesto la elevada sensibilidad y especificidad de esta prueba como prueba confirmatoria de la enfermedad celíaca.

#### Bibliografía:

- Raiteri, A., Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis, *World Journal of Gastroenterology*, 28(1), 2022, 154-175.

## 021

### ENCEFALITIS AUTOINMUNE DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS ANTI-NMDA: A PROPÓSITO DE UN CASO

J.A. Castellano Del Toro, A. López Traba, I. Lebreo Álvarez, A. Vallejo Alonso, D. Pérez Jiménez, J.L. Pérez Cobo, M. Sánchez Oñoro, R. Mosquera Paz.

*Hospital General de Fuerteventura, Puerto del Rosario.*

**Introducción:** La encefalitis autoinmune (EA) asociada a anticuerpos contra los receptores de tipo N-metil-D-aspartato (NDMAR), es una entidad potencialmente grave y mortal, pero reversible. Presenta una amplia variedad de síntomas psiquiátricos, epilepsia y alteración de la conciencia. Es frecuente en mujeres jóvenes y entre el 20% y el 50% de los casos se asocian a neoplasia, generalmente teratoma de

ovario. Aunque, en los últimos tiempos el número de casos ha ido en aumento, abarcando a ambos géneros, diferentes edades y pacientes sin neoplasias confirmadas.

Presentamos un caso clínico con EA de origen desconocido; donde el laboratorio clínico ha jugado un papel fundamental en el diagnóstico. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) permitió detectar estos anticuerpos anti-NDMAR que se relacionan con la clínica de la paciente.

**Exposición del caso:** Mujer de 20 años con síntomas disociativos, agitación y alteraciones del comportamiento que requirió contención y medicación. La paciente tuvo una mala evolución clínica, con rigidez de nuca y cabeza. Se le realizaron exámenes de laboratorio: drogas de abuso en orina (DAO), bioquímica básica que incluye perfil metabólico, hepático y renal, marcadores tumorales: AFP, CA19.9, HE4 y serología infecciosa a través del autoanizador Alinity (Abbott) integrado en el core de laboratorio. Hemograma mediante coulter XN-1000 (Sysmex), Autoinmunidad: Anticuerpos anti-nucleares (ANA) por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) en células Hep-2, anticuerpos onconeurales en LCR y suero por IFI en células HEK transfectadas; proteinograma (Sebia) y Estudio celular y bioquímico de LCR, panel de patógenos relacionados con meningitis por PCR (Film array). También se realizaron pruebas de imagen como ecografía, RMN y TAC.

Los resultados de laboratorio: DAO, Hemograma, bioquímica, marcadores tumorales, ANA IIF, anticuerpos onconeurales séricos y proteinograma, fueron todos normales. El estudio del LCR reveló pleocitosis (60 células/uL) con predominio de linfocitos (99%) con glucorrea y proteínas normales. Ante la sospecha de encefalitis; se realizaron dos PCR en LCR en 48 horas con resultado negativo para ambas, se descartó encefalitis de origen infeccioso. Finalmente, se detectaron anticuerpos anti-NDMAR en LCR a título 1/8 que confirma la EA. Se sospechó tumor anexial de ovario, pero se descartó mediante prueba de imagen.

**Discusión:** Tras el diagnóstico de la EA, se inició tratamiento con ciclofosfamida y rituximab. La buena evolución clínica de la paciente permitió su traslado desde la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde se encontraba a la planta de Neurología.

La no objeción de tumor ovárico, nos plantea este caso clínico como Encefalitis Autoinmune de origen desconocido. No obstante, se debe descartar el posible origen neoplásico mediante PET corporal, que está pendiente de realizar.

La encefalitis por anticuerpos anti-NDMAR se presenta inicialmente con síntomas agudos, síntomas psiquiátricos, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. La detección de anticuerpos NDMAR en LCR, junto con la compatibilidad con la clínica de la paciente, ha confirmado el diagnóstico de EA y ha permitido instaurar tratamiento específico, evitando así complicaciones que pudieran comprometer la vida de la paciente.

## 022

### ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS ANTI-IGLON5: A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Benito Lorenzo, M. Imaz Ocharan, L. Martínez Salazar, J. Uriarte Carpio, A. Martínez De Prado, S. García Muñoz, F.J. Aguayo Gredilla.

*Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.*

**Introducción:** La encefalitis es una enfermedad caracterizada por una inflamación a nivel del parénquima cerebral que resulta en una alteración de las diferentes funciones neurológicas. Esta inflamación se puede deber a una causa infecciosa o no infecciosa, dentro de las cuales destacan las encefalitis de origen autoinmune (EA).

IgLON5 es una proteína neuronal de adhesión celular que pertenece a la familia IgLON y se expresa en mayor medida en el cerebro. A pesar de que su función concreta aún no se encuentra bien definida, varios estudios demuestran su participación en procesos de adhesión celular, neurogénesis y neuroplasticidad.

La EA asociada a anticuerpos contra la proteína IgLON5 es una enfermedad neurológica autoinmune infrecuente y poco conocida. Se ha descrito que la presencia de anticuerpos frente a esta proteína se relaciona con trastornos del sueño, deterioro cognitivo, inestabilidad al caminar, entre otros. La detección de los anticuerpos anti-IgLON5 tanto en líquido cefalorraquídeo como en suero son cruciales para establecer el diagnóstico.

Se sospecha que los anticuerpos anti-IgLON5 causan la agregación patológica de la proteína tau fosforilada, ocasionando una enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, hay diversos estudios que abalan que es la propia exacerbación de la respuesta inmune provocada por la acumulación de la proteína tau la responsable del deterioro neurológico.

**Exposición del caso:** Varón de 73 años que acude al Servicio de Urgencias por empeoramiento global rápido y un ruido espiratorio continuo. Refiere disfga con atragantamientos graves, pesadillas, torpeza al andar, rigidez, etc. Como antecedentes personales destaca un deterioro cognitivo reciente, apnea del sueño, fasciculaciones y afectación neurógena crónica. En la exploración se objetiva una rigidez y bradicinesia apendicular, y temblor mixto simétrico.

Durante el ingreso se realizó estudio inicial de posibles causas estructurales, infecciosas, vasculares y mediante diversas pruebas de imagen, junto con analíticas de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), las cuales resultaron anodinas. Por lo que se decide completar estudio con electroneuromiografía (ENMG) y estudio completo de LCR (autoinmunidad, causas priónicas, neurodegeneración). El ENMG mostró las fasciculaciones ya objetivadas previamente.

En el estudio de LCR se incluyó la determinación de anticuerpos onconeuronales y neuronales de membrana, resultando negativos. Ante la posibilidad de presentar anticuerpos anti-IgLON5, y dado que el tratamiento difiere frente a otras encefalitis, se solicitó su determinación. La presencia de anticuerpos anti-IgLON5 se confirmó mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células transfectadas (Sprinter XL and EUROPattern de Euroimmun®), confirmando el diagnóstico de nuestro paciente.

**Discusión:** El cuadro de encefalopatía rápidamente progresiva junto con alteraciones del sueño presente en nuestro paciente hizo sospechar de una EA ocasionada por anticuerpos anti-IgLON5. Este diagnóstico fue confirmado mediante la determinación de los anticuerpos en el LCR.

La EA asociada a anticuerpos anti-IgLON5 es una enfermedad poco conocida cuyo daño neuronal parece ser irreversible, debido a la acción de los anticuerpos y los depósitos de proteína tau. La determinación de los anticuerpos por parte del laboratorio clínico es crucial para establecer un diagnóstico precoz, y mejorar la progresión y

pronóstico de la enfermedad.

#### **Bibliografía:**

1. Zhang, Y. Anti-IgLON5 disease: a novel topic beyond neuroimmunology. *Neural regeneration research*, Vol. 18, Num. 5, 2023, 1017–1022.
2. Werner, J. Anti-IgLON5 Disease: A New Bulbar-Onset Motor Neuron Mimic Syndrome. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, Vol. 8, Num. 2, 2021, e962.
3. Madetko, N. Anti-IgLON5 Disease - The Current State of Knowledge and Further Perspectives. *Frontiers in immunology*, Vol. 13, 2022, 852215.

## **023**

### **ENFERMEDAD ASOCIADA A ANTICUERPOS CONTRA LA GLUCOPROTEÍNA DE OLIGODENDROCITO DE MIELINA (MOGAD), A PROPÓSITO DE UN CASO**

J. Olivas García, M. López García, M. Bravo González, M. Escalante Reyes, A. Armero Jarava, M.C. Bernal Soriano, S. Lorenzo García, L. Llorca Tolón.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** Las enfermedades desmielinizantes autoinmunes son un grupo de patologías caracterizadas por producir lesiones a nivel de la vaina de mielina, alterando la conectividad entre las diferentes áreas del sistema nervioso central, produciendo sintomatología sensitiva y motora.

Además de la Esclerosis Múltiple, la determinación de anticuerpos específicos ha facilitado el diagnóstico de otras enfermedades desmielinizantes de etiología autoinmune como son los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (anti-NMO) y los síndromes anti-glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (anti-MOG).

En el diagnóstico diferencial se incluyen los hallazgos clínicos, pruebas de imagen y resultados de laboratorio, sin embargo, no es infrecuente establecer un diagnóstico erróneo en un primer momento debido a la superposición clínica y paraclínica de estos trastornos.

**Exposición del caso:** Paciente de dos años, que acude a urgencias por presentar un cuadro de decaimiento e inestabilidad de la marcha de una semana de evolución. Los padres refieren que hace dos semanas la paciente presentó un cuadro respiratorio acompañado de fiebre que se resolvió tras la administración de antibioterapia. Ante la situación actual, se decide ingresar a la paciente para seguimiento.

Durante el ingreso presenta buen estado general, con fuerza y tono conservados, y un temblor mínimo en reposo a nivel del miembro superior derecho, que mejora tras la administración intravenosa de corticoides.

Se solicitó una analítica básica, estudio toxicológico y el panel de Meningitis/Meningoencefalitis, sin observar alteraciones significativas. Ante la sospecha de patología de etiología autoinmune, se solicitó la determinación en suero y LCR de los anticuerpos del panel de encefalitis límbica, los anticuerpos anti-NMO y anti-MOG, y una prueba de imagen.

Para la determinación cualitativa in vitro mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) de estos anticuerpos de tipo IgG, inicialmente se utilizó el equipo Sprinter (EUROIMMUN) para el montaje de las portas, y el microscopio automático EUROPattern (EUROIMMUN) para el análisis de los mismos.

En ambas muestras se observó fluorescencia de tipo parcheada en los pocillos con células transfectadas marcadas con MOG. Este resultado fue comunicado al pediatra responsable, el cual afirmó que, junto con los resultados de la prueba de imagen, confirmaban la sospecha diagnóstica. La paciente recibió tratamiento con corticoides y actualmente se encuentra en seguimiento.

**Discusión:** Los síndromes anti-MOG son una serie de trastornos poco comunes, mediados por anticuerpos contra la glicoproteína de los oligodendrocitos. Presentan mayor prevalencia entre la población caucásica, con predominio en mujeres, pudiendo aparecer a cualquier edad. A pesar de ser una patología de etiología desconocida, aproximadamente un 46% de los casos se han asociado con procesos infecciosos. A diferencia del resto de enfermedades desmielinizantes autoinmunes, se trata de una patología de buen pronóstico, ya que en este caso no se produce daño axonal, por lo que el tratamiento en fase aguda es crucial.

Por ello, hay que tener en cuenta que estas patologías autoinmunes pueden ser clínica y radiológicamente indistinguibles, por lo que son necesarias pruebas con alta especificidad y sensibilidad como la IFI, para apoyar el diagnóstico diferencial ya que puede tener grandes implicaciones a nivel terapéutico y pronóstico.

#### Bibliografía:

- Chang, V. T. W. (2020). Review: Recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder. *NeuroPathology and applied neurobiology*, 46(3), 199–218.
- Lana-Peixoto. (2019). Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicine*, 7(2), 42.
- Papadopoulos, M. C. (2012). Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet. Neurology*, 11(6), 535–544.

## 024

### ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (ECJ): VALORACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

A. Hachmaoui Ridaoui, A.M. Fernández Ramos, I.M. Cámara Bravo, S.A. García Segovia.

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

**Introducción:** La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) forma parte del grupo de encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) que se caracteriza por la transformación postranscripcional de la proteína priónica celular (PrPc) en una isoforma anormal conocida como prión (PrPsc). Estas proteínas forman depósitos neuronales generando una demencia de progresión rápida y con muy mal pronóstico.

Las enfermedades priónicas humanas constituyen un grupo de trastornos neurológicos que incluyen la ECJ, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, y el insomnio letal familiar.

Se distinguen tres mecanismos distintos, la forma espontánea (esporádica), genética (hereditaria/familiar) o adquirida (infecciosa). En el diagnóstico de esta patología, se realiza el estudio de una serie de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde destacamos las proteínas 14-3-3, Tau y  $\alpha$ -sinucleína.

**Exposición del caso clínico:** Paciente mujer de 70

años que acude a Urgencias por episodio de diplopía vertical, pérdida de visión en el ojo izquierdo y lentitud en los movimientos. Se le realizó un TAC craneal, sin evidentes lesiones, pautando tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS). Varias semanas más tarde, vuelve a acudir a Urgencias por cuadro de malestar general inespecífico (disminución de la ingesta y pérdida de peso secundaria), sin diplopía y desarrollo de forma progresiva de una ataxia de la marcha.

En su ingreso a cargo de Neurología, se realiza un RMN cerebral, donde destaca la presencia de lesiones y depósitos en la sustancia blanca, compatible con lesiones de tipo isquémico-degenerativas. Ante estos datos, se solicita una punción lumbar para el recuento celular, estudio de bandas oligoclonales, cultivo microbiológico, determinados anticuerpos en LCR (Ac anti-NMDA, anti-GABA<sub>A</sub>, anti-DPPX, anti-AMPA, anti-CASPR2 y anti-LGI1), proteínas Tau total (t-Tau), su variante fosforilada (p-Tau), péptido beta-amiloide, proteína 14-3-3 y RT-Quick, además en sangre se solicitó la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y anticuerpos onconeuronales.

Destacaron resultados positivos para la proteína t-Tau en LCR (>2000 pg/mL), y proteína 14-3-3, mientras que la Tau fosforilada (p-Tau) y beta-amiloide estuvieron dentro de la normalidad. El estudio de los anticuerpos onconeuronales fue positivo para los anticuerpos anti-Titina y antifisina. Estos datos descartaron cualquier patología de tipo isquémico, confirmándose la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de tipo esporádico.

Finalmente, un mes después la paciente fallece por deterioro neurológico y fallo multiorgánico.

**Conclusión:** La detección de las proteínas t-Tau y 14-3-3 en el LCR fueron la clave para orientar hacia el diagnóstico correcto ante la clínica de deterioro neurológico progresivo de la paciente.

El estudio de la proteína 14-3-3 presenta una alta sensibilidad (85%) y especificidad (87%) para la ECJ, mientras que el uso en conjunto con la t-Tau eleva considerablemente la sensibilidad (94%) y la especificidad (95%) en el diagnóstico de la ECJ esporádica. Por ello, hay que destacar el papel de nuestro laboratorio clínico en la elaboración de un protocolo donde se han incluido todos los biomarcadores necesarios para el estudio de patologías espongiiformes en consenso con el servicio de Neurología de nuestro hospital.

## 025

### ESCLEROSIS MÚLTIPLE PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

I.M. Pérez Lucendo<sup>1</sup>, J.A. Del Campo Morillo-Velarde<sup>2</sup>, L. Ruiz Sanjuán<sup>1</sup>, R. Ferreirós Martínez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; <sup>2</sup>Hospital del Niño Jesús, Madrid; <sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante y neurodegenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC) que afecta a adultos jóvenes principalmente con una prevalencia global de 120.000 enfermos/100.000 habitantes, de los cuales el 3-5% es EM en edad pediátrica (<18 años). Presenta síntomas no patognomónicos como alteraciones

visuales, hemiparesia, sordera aguda, afasia, cefalea y fotosensibilidad, entre otros.

El **diagnóstico diferencial** de EM-pediátrica se basan en el estudio de diseminación en tiempo y espacio de las lesiones, diferenciando EM de otras enfermedades desmielinizantes más frecuentes en infancia como encefalitis aguda diseminada y neuromielitis óptica.

El diagnóstico de EM se basa en los **Criterios de McDonald** (actualizados en 2017), que detalla el estudio del LCR y Resonancia Magnética (RM) como requisitos fundamentales para el diagnóstico de EM. El método Gold-estándar para detectar la síntesis intratecal de IgG es la **presencia de bandas oligoclonales de IgG en LCR(BOCG)** mediante la técnica de isoelectroenfoque (pareadas muestras LCR y SUERO del paciente), otra forma es mediante índices bioquímicos como índice IgG o índice de Link. La RM es una técnica paraclínica que permite identificar las lesiones desmielinizantes características de EM, sin embargo, en población infantil presenta limitaciones por el proceso de maduración inmunológica y de mielina.

**Exposición del caso:** Mujer 12 años que acude al Sº de Urgencias por episodio de debilidad y hemiparesia izquierda recidivante. En la exploración física destaca paresia facial izquierda. Ante estos hallazgos se sospecha ictus, que es descartado por Dímero-D negativo y pruebas de imagen.

Se deriva al Sº de Neurología que orienta la sintomatología hacia una etiología desmielinizante, se realizan pruebas para descartar/confirmar enfermedad infecciosa, o neurodegenerativas. Se realiza estudio de LCR y se solicita RM, los resultados son los siguientes:

- Se descarta enfermedad infecciosa del SNC mediante el estudio de LCR por PCR-multiplex.
- Estudio de anticuerpos anti-onconeuronales en suero y LCR negativos.
- Se realiza el estudio para la detección de síntesis intratecal de IgG, se obtuvieron los siguientes resultados:

Presencia de BOCG	Positivo
Presencia de bandas oligoclonales en suero	Negativo
Índice de IgG (Valor de referencia(VR): <12%)	20
Índice de Link (VR: 0.58-0.85)	1.57
Índice de Tourtellote (VR: 3.3mg/día)	18.11
Síntesis intratecal IgG según índices	Aumentada
Patrón bandas oligoclonales	Tipo II

El informe fisiopatológico del estudio de síntesis intratecal de IgG en LCR fue el siguiente: **“El patrón observado mediante isoelectroenfoque, junto con los índices bioquímicos, sugieren una respuesta oligoclonal intratecal”**.

Se realiza RM donde se objetivan lesiones focales craneales y en médula cervical compatibles con lesiones desmielinizantes en contexto de EM.

Ante estos hallazgos, el diagnóstico final de la paciente fue **Esclerosis Múltiple infantil** con forma Recurrente-Remitente y comienza tratamiento con corticoides y Fingolimod y derivación a Fisioterapia.

**Conclusión:** A pesar de la baja prevalencia de EM-pediátrica, la identificación es crucial para iniciar rápidamente el tratamiento. Si bien su diagnóstico es multidisciplinar, la **aportación** del Laboratorio Clínico es **imprescindible** puesto que el estudio de síntesis intratecal de IgG mediante el análisis de BOCG sigue siendo el gold-standard diagnóstico

de EM (criterios McDona2017).

#### Bibliografía:

- Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en Esclerosis Múltiple, NMO y MOGAD. ISBN: 978-84-19069-82-5.
- Waldman.A et al. Pediatric multiple sclerosis. Clinical features and outcome. Neurology August 30,2016; 87 <https://doi.org/10.1212>
- Tirado Requero MP. Revisión de la esclerosis múltiple pediátrica. En Novedades bibliográficas. Continuum 2018. [en línea] [consultado el 10.05.2023]. Disponible en <http://continuum.aeped.es>

## 026

### ESTUDIO DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA

N.C. Canis Borja, S. Pastor Navarro, S. Obregón Muñoz, C. Hidalgo Calleja, M. Ibáñez Martínez, M.B. Aparicio Hernández.

*Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.*

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos tiene complicaciones, siendo una de las más graves, la enfermedad injerto contra receptor (EICR) que implica el reconocimiento de las células T del donante. En algunas series, la EICR crónica (EICRc) puede estar asociada con autoanticuerpos positivos.

Aunque sabemos que en las enfermedades autoinmunes esta positividad se asocia con la actividad y el pronóstico, no se conoce bien la utilidad de estos autoanticuerpos en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EICRc.

**Objetivo:** Describir la prevalencia de autoanticuerpos positivos y sus características clínicas en una cohorte de pacientes con EICRc valorada en consulta multidisciplinar.

**Material y método:** Se realiza un estudio observacional prospectivo y descriptivo de 22 pacientes con diagnóstico de EICRc y detección de autoinmunidad positiva. Se recogen las variables demográficas junto con características basales relacionadas con el trasplante y características clínicas de la EICRc según criterios diagnósticos del North American National Institute of Health 2015. Se realizó un análisis estadístico usando el programa SPSS v25.

**Resultados:** Se determinaron autoanticuerpos en 123 (87,8%) de 140 pacientes en la cohorte de EICRc. 22 (17,8%) pacientes tuvieron autoinmunidad positiva durante el seguimiento. 19 (86.3%) tuvieron autoanticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Los patrones de inmunofluorescencia indirecta más frecuentes fueron el patrón AC (8-10) 10 pacientes (45.5%) y el AC (4-5) 4 individuos (18,2%). 3 pacientes (13,6%) tenían blot antiesclerosis positivo y 4 (18,2%) antimiositis positivo.

**Conclusión:** El pequeño tamaño muestral de nuestro estudio no permite correlacionar las variables clínicas con la actividad y la severidad de la EICRc. Destaca una mayor positividad de autoanticuerpos en las formas esclerodermiformes y en la afectación fascial/articular. Consideramos que son necesarios más estudios para establecer la utilidad de los autoanticuerpos en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes.

**TABLA : CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE DE EICRc CON AUTOANTICUERPOS POSITIVOS**

	TOTAL
<b>N</b>	22
<b>Edad al diagnóstico, edad (rango)</b>	50 (18-72)
<b>Género (hombre/mujer)</b>	13 (59,1%) / 9(39,9%)
<b>Diagnóstico</b> • LMA <sup>1</sup> / LNH <sup>2</sup> • LLA <sup>3</sup> / SMD <sup>4</sup> • Otros	11 (50%) / 2 (9%) 3 (15%) / 2 (9%) 4 (17%)
<b>Tipo trasplante</b> Emparentado: haploidéntico No emparentado	15 (68%): 1(4,5%) 7 (30,4%)
<b>Régimen acondicionamiento</b> Intensidad reducida Mieloablativo	10 (45,5%) 12 (54,5%)
<b>Fuente injerto células madre</b> • Sangre periférica • Médula ósea	19 (86,3%) 3 (13,6%)
<b>Patrón ANA IFI: Hep-2: (1/160)</b> Moteado/ nucleolar/ citoplasmático/ sin patrón definido (AC8-10)	4 (18,2%) / 10 (45,%) / 2 (9,1%) / 6 (27,2%)
<b>anti-dsDNA</b>	2 (9,1%)
<b>anti-Ro 52k</b>	9 (40,9%)
<b>anti-NOR90</b>	1 (4,5%)
<b>anti-RP155</b>	2 (9,1%)
<b>anti-fibrillarina</b>	1 (4,5%)
<b>anti-MDA5</b>	1 (4,5%)
<b>anti-Mi2</b>	1 (4,5%)
<b>anti-SAE</b>	1 (4,5%)
<b>anti-NXP2</b>	1 (4,5%)
<b>p-ANCA</b>	1 (4,5%)

1. Leucemia mieloide aguda. 2. Linfoma no Hodking 3. Leucemia linfoblástica aguda 4. Síndrome mielodisplásico.

#### Bibliografía:

- Hao et al. Potential value of autoantibodies as biomarkers of chronic graftversus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. J Zhejiang Univ-Sci B. 2019 Oct.;20(10):849-860.
- Kuzmina et al. Clinical significance of autoantibodies in a large cohort of patients with chronic graftversus-host disease defined by NIH criteria. Am J Hematol 2015 Feb;90(2): 114-119.

## 027

### ESTUDIO DE COMPARACIÓN DE DOS DISPOSITIVOS DE EXTRACCIÓN DE CALPROTECTINA DE MUESTRA DE HECES HUMANAS

L. Pérez García, M.T. Garcia Valero, B. Casado Pellejero, M. Díaz Ondina, A.I. García Sánchez, V. Marcos De La Iglesia, B. Moreno González, Á. Arrabal Alonso.

Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

**Introducción:** La casa comercial ThermoFisher® dispone de un nuevo dispositivo de extracción de calprotectina de muestra de heces humanas, más eficiente y seguro, para obtener el extracto de heces a analizar con el método EliA<sub>Calprotectin2</sub>.

**Objetivos:** Realizar un estudio comparativo entre los resultados obtenidos a partir de muestras de heces extraídas con el dispositivo de extracción en uso en nuestro laboratorio, y las mismas muestras extraídas con el nuevo dispositivo.

**Material y métodos:** Dispositivos de extracción:

- EliA Stool Extraction Kit 2.

- EliA Stool Extraction Kit *plus* (nuevo).

**Muestras:** Se seleccionan 56 muestras, un 50% de ellas con resultado de concentración de calprotectina (Cn2) fuera del rango de referencia del laboratorio (0 - 100 mg/Kg), y se repite la determinación de Cn2 con el 'extracto' obtenido con el nuevo dispositivo.

Se excluyen aquellas muestras con resultados < 3.8 o > 6000 mg/Kg (rango de la técnica), obteniendo un total de 45 muestras.

Tabla. Resultados de Cn2 (mg/Kg) obtenidos en equipo Phadia250™.

Dispositivo en uso Valor esperado (x)	Dispositivo nuevo Valor obtenido (y)
28	23
103	92
59	50
187	152
87	121
5,4	15
43	46
3378	4418
149	123
687	960
130	130
1253	1623
261	294
309	276
511	656
2188	1575
201	161
5414	4849
121	159
36	26
44	39
461	358
89	114
4465	5212
52	42
31	27
150	148
94	76
280	149
197	178
2759	3626
113	47
95	54
90	98
3611	4074
101	123
37	37
11	13
40	75
73	89
7	15
20	18
26	36
4,2	6,5
16	17

**Análisis estadístico** (programa MedCalc):

Se evalúa la concordancia entre ambos dispositivos mediante el diagrama de Bland-Altman y se realiza el estudio de correlación mediante del método de regresión de Passing-Bablok.

**Resultados:** En el análisis de las diferencias (diagrama de Bland-Altman) el intervalo de confianza de la media de las diferencias incluye el valor 0, por lo que consideramos que no existen diferencias significativas entre resultados proporcionados por ambos métodos de extracción ( $p \geq 0.05$ ).

Se obtiene un coeficiente de correlación  $r = 0,9824$  (IC 95%: 0,9681 - 0,9904).

**Análisis de regresión de Passing-Bablok:**

- Ordenada en origen -2,4042 (IC95%: -0,7986- 3,9339): no existe error sistemático constante.
- Pendiente 1,0650 (IC95%: 0,8937 - 1,1714): no existe error sistemático proporcional.

**Conclusiones:** Tras el estudio de comparación del nuevo 'EliA Stool Extraction Kit plus' frente al 'EliA Stool Extraction Kit' en uso, se obtiene un  $r = 0,9824$ , y la regresión de Passing-Bablok indica que no hay diferencias sistemáticas ni proporcionales, por lo que ambos métodos de extracción pueden ser intercambiables.

Este nuevo dispositivo permite optimizar el procedimiento de extracción (no es necesario centrifugar extractos de muestras tras la incubación, ni transferir el extracto de heces a un tubo secundario antes de meter en el analizador), lo que supone además un ahorro de tiempo, de tubos de alícuotas-etiquetas, y mayor seguridad en el manejo de las muestras.

**Bibliografía:**

Instrucciones de uso:

- EliATM Calprotectin 2. 2020.
- EliA™ Stool Extraction Kit plus and EliA Stool Extraction Buffer plus. 2021.

**028****ESTUDIO DESCRIPTIVO DE ALIMENTOS NO TOLERADOS POR LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI IGG4**

S. Cuesta De Juan, A. Crespo Martín, M. De La Chica, M. Crespo Martín, C. Dacosta Galán, M. Pérez Alonso, P. Llovet Rodríguez, A. Siguín Gómez.

*Eurofins Megalab, Madrid.*

**Introducción:** La sensibilidad alimentaria consiste en una reacción inmunológica específica frente a alguno de los alimentos de la dieta que se manifiesta tardíamente: desde varias horas a algunos días después de haber ingerido el alimento.

**Objetivo:** Analizar los alimentos no tolerados más frecuentes detectados en el test de sensibilidad alimentaria de muestras que se procesa en nuestro laboratorio central.

**Materiales y métodos:** El test de sensibilidad alimentaria se realizó por la técnica de Microarray (Dr.Fooke®), mediante la tecnología de Biochips, que es capaz de detectar la presencia de anticuerpos IgG4 específicos frente a los 204 alimentos incluidos en el panel.

Se analizaron los resultados de 51 pacientes a los que se solicitaba el estudio de sensibilidad alimentaria.

La interpretación de los resultados es en función de los valores obtenidos de IgG4: IgG4 <2000 U/mL: los alimentos se pueden comer sin restricciones. IgG4 entre 2000 – 5000

U/mL: alimentos que se pueden consumir 1 o 2 veces a la semana, en rotación con otros alimentos con similar valor nutricional. IgG4 >5000 U/mL: alimentos que deben eliminarse de la dieta durante un tiempo mínimo de 3 meses.

Los resultados obtenidos fueron recogidos en unas gráficas descriptivas y el programa utilizado fue Microsoft Excel®.

**Resultados:** Los 51 pacientes analizados presentaron 82 alimentos diferentes no tolerados. En total se detectaron 595 intolerancias.

Hay 10 alimentos que ha supuesto el 42.4% del total de las intolerancias, y son los que se enumeran a continuación: clara de huevo (6.6%), plátano (6.4%), kiwi (5.2%), piña (3.9%), almendras (3.7%), leche y queso de vaca (3.5%), higo (3.4%), queso suizo (3.2%), y yogurt (2.7%).

Al analizar cuantos pacientes no toleran cada alimento, se obtiene lo siguiente: el 76.5% de los pacientes no tolera la clara de huevo, el 74.5% no tolera el plátano, el 60.8% no tolera el kiwi, el 45.1% no tolera la piña ni la almendra, el 41.2% no tolera la leche y queso de vaca, el 39.2% no tolera el higo y el 37.3% no tolera el queso suizo.

**Bibliografía:**

- Noh G, Ahn HS, Cho NY, Lee S, Oh JW: The clinical significance of food specific IgE/IgG4 in food specific atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007, 18: 63-70
- Zar S, Benson MJ, Kumar D: Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1550-1557.

**029****ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL CRIBADO DE ALERGIA RESPIRATORIA EN POBLACIÓN ADULTA**

I. Almazo Guerrero, M. Jiménez Barragán, A.I. Allo Lois, A. Pérez Pérez, A. León.

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

**Introducción:** Las alergias respiratorias son respuestas del sistema inmunitario ante la intolerancia de una sustancia determinada presente en el aire (neumoalérgeno). Según cada caso, los síntomas pueden afectar a las vías respiratorias altas o bajas, y suelen manifestarse como asma o rinitis alérgica.

Algunos estudios epidemiológicos muestran un aumento importante de la prevalencia de la rinitis y del asma en los países industrializados en los últimos veinte años, sobre todo en niños y en adultos jóvenes.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de los neumoalérgenos en la población adulta de nuestra área, así como su prevalencia en función de la edad para establecer protocolos de gestión de la demanda.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Se recogieron las peticiones de cribado de neumoalérgenos realizadas desde Atención Primaria en el año 2022, solicitadas a pacientes con edades comprendidas entre los 15 y 95 años.

Se realizó un cribado inicial cualitativo (Phadiatop) y ante un resultado positivo (>1) se cuantificaron las IgE específicas de Olivo (t9), *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1), hierba timotea (g6), epitelio de gato (e1), descamación de perro (e5), *Alternaria alternata* (m6), plátano de sombra

(t11), salsola (w11) y ciprés común (t23).

Para el procesamiento de las IgE frente a los distintos neuroalérgenos se ha utilizado el autoanalizador Phadia1000 de ThermoFisher®.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics® versión 25.0.

**Resultados:** Durante el año 2022, se solicitaron 5259 cribados de neuroalérgenos, de los cuales fueron positivos 2067 (39.30%).

Al analizar los cribados positivos en función de los alérgenos de forma independiente se obtuvieron los siguientes porcentajes: olivo: 57,96%; *Dermatophagoides pteronyssinus*: 41,75%; hierba timotea: 62,46%; epitelio de gato: 26,51%; descamación de perro: 30,29%; *Alternaria alternata*: 16,88%; plátano de sombra: 28,01%; salsola: 28,88% y ciprés común: 23,56%.

Del total de pacientes con cribado positivo, el 29,17% estaban sensibilizados a un solo neuroalérgeno, siendo el *Dermatophagoides pteronyssinus* el que presenta mayor incidencia (42,79%), seguido por la monosensibilización a hierba timotea (34%) y al olivo (14,10%), y el 70,83% presenta polisensibilización a 2 o más neuroalérgenos.

Del total de pacientes polisensibilizados, la combinación que presenta una mayor incidencia de entre todas las posibles es la de olivo + hierba timotea (el 7,79% de pacientes polisensibilizados), y solo el 2,32% están polisensibilizados a los 9 neuroalérgenos a la vez.

Teniendo en cuenta los cribados positivos en función de la edad de los pacientes, la comprendida desde los 15 hasta los 30 años es la que presenta una mayor incidencia (45,28%).

**Conclusiones:** La alergia respiratoria en adultos en nuestra área sanitaria en el año 2022 ha tenido una prevalencia del 39,30% en las peticiones que se han realizado desde los centros de Atención Primaria, siendo la alergia a la hierba timotea en las edades comprendidas entre los 15 y 30 años la condición que presenta mayor incidencia.

La integración de los datos estudiados es importante para establecer protocolos de gestión de la demanda en nuestro laboratorio.

### 030

#### ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL CRIBADO DE ALERGIA RESPIRATORIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

I. Almazo Guerrero, C. Rodríguez Chacón, R. Galván Toribio, A. Pérez Pérez, A. León.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Introducción:** Las alergias respiratorias son manifestaciones del sistema inmunitario que reconoce como dañinas diferentes sustancias presentes en el aire (neuroalérgenos). Según cada caso, los síntomas pueden afectar a las vías respiratorias altas o bajas, y suelen manifestarse como asma o rinitis alérgica.

Los especialistas han advertido que los niños muestran reacciones alérgicas a edades cada vez más tempranas, por lo que su detección precoz y diagnóstico son muy relevantes.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de los neuroalérgenos en la población pediátrica de nuestra área, así como su prevalencia en función de la edad para establecer protocolos de gestión de la demanda.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Se recogieron las peticiones de cribado de neuroalérgenos realizadas desde los centros de Atención Primaria en el año 2022, solicitadas a pacientes con edades comprendidas entre los 1 y 15 años.

Se realizó un cribado inicial cualitativo (Phadiatop) de una mezcla de neuroalérgenos, y ante un resultado positivo (>1) se cuantificaron las IgE específicas de Olivo (t9), *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1), hierba timotea (g6), epitelio de gato (e1) y *Alternaria alternata* (m6). Para el procesamiento de las IgE frente a los distintos neuroalérgenos se ha utilizado el autoanalizador Phadia1000 de ThermoFisher®.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics® versión 25.0.

**Resultados:** Durante el año 2022, se solicitaron 2067 cribados (Phadiatop), de los cuales fueron positivos 1063 (el 51,43%).

Al analizar los cribados positivos en función de los alérgenos de forma independiente se observaron los siguientes porcentajes: olivo: 69,9%; hierba timotea: 58,8%; *Dermatophagoides pteronyssinus*: 43,93%; *Alternaria alternata*: 30,57%; epitelio de gato: 27,19%.

Del total de pacientes con cribado positivo, el 28,6% están sensibilizados a un solo neuroalérgeno, siendo el *Dermatophagoides pteronyssinus* el que presenta mayor incidencia (48,35%), y el 71,4% presenta polisensibilización a 2 o más neuroalérgenos.

Del total de pacientes polisensibilizados: el 32,36% lo son a 2 neuroalérgenos, siendo la combinación más incidente olivo + hierba timotea (45,06%); el 21,73% lo son a 3 neuroalérgenos, siendo la combinación más incidente olivo + hierba timotea + *Alternaria alternata* (34,2%); el 13,55% lo son a 4 neuroalérgenos, siendo la combinación más incidente olivo + hierba timotea + *Dermatophagoides pteronyssinus* + epitelio de gato (34,72%) y solo un 3,76% presenta polisensibilización a los 5 neuroalérgenos a la vez.

Teniendo en cuenta los cribados positivos en función de la edad, la comprendida entre los 10 y 14 años es la que presenta una mayor incidencia (45,16%).

**Conclusiones:** La alergia respiratoria pediátrica en nuestra área sanitaria en el año 2022 ha tenido una prevalencia del 51,43% en las peticiones de cribado realizadas desde Atención Primaria, siendo la alergia al olivo en las edades comprendidas entre 10 y 14 la condición que presenta mayor incidencia.

La integración de los datos expuestos es de gran valor para facilitarnos la creación de protocolos de gestión de la demanda desde nuestro laboratorio.

### 031

#### ESTUDIO PARA LA DETERMINACIÓN DEL CUT-OFF DEL ÍNDICE KAPPA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

V. Peña Blanco<sup>1</sup>, O. Calabia González<sup>1</sup>, A. García Cabello<sup>1</sup>, S.M. Pastor Yvorra<sup>2</sup>, R. Téllez Pérez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario General de Villalba, Madrid.

**Introducción:** Las bandas oligoclonales IgG (BOC) forman parte de los criterios diagnósticos de McDonald 2017 para esclerosis múltiple (EM). Existen biomarcadores



cuantitativos que apoyan la síntesis intratecal de inmunoglobulinas como las cadenas ligeras kappa en LCR (KFLC) y el índice kappa (índice-K) que aumentan en pacientes con CIS y EM respecto a grupos control.

**Objetivos:** Establecer el cut-off del índice-K en una cohorte de pacientes, comparando los resultados con la técnica gold-estándar (BOC) en el diagnóstico diferencial de EM.

**Métodos:** Estudio retrospectivo sobre muestras de suero y LCR para el estudio de BOC recibidas desde marzo a diciembre de 2022. Se realizó: BOC (Inmunoisoelectroenfoque, HydrasysFocusing, Sebia), cuantificación de albúmina (COBAS8000®, Roche/Hitachi) y KFLC (Turbidimetría, Optilite, Bindingsite). Se utilizó la fórmula Índice-K = (KFLC-LCR x sAlb)/(sKFLC x Alb-LCR).

Se llevaron a cabo dos análisis. En el primero, para realizar las curvas ROC se incluyeron como casos los pacientes con diagnóstico de EM/CIS, siendo el grupo control aquellos con enfermedades neurodegenerativas, neuromusculares, inflamatorias e infecciosas. Por otro lado, en el análisis de BOC se consideraron como casos aquellos pacientes con BOC positivas: presencia de  $\geq 2$  bandas aisladas en LCR y el "patrón mayor que". Aquellos pacientes con Síndrome Radiológico Aislado (RIS), diagnóstico no concluyente o sin datos analíticos suficientes quedaron excluidos del estudio.

**Resultados:** Se incluyeron 143 pacientes. En el análisis del índice-K en función del diagnóstico de EM/CIS, 64 fueron casos [75% mujeres, edad media 39 años (15-66)] y 79 controles [47% mujeres, edad media 45 años (13-83)]. En el estudio de BOC hubo 66 casos [70% mujeres, edad media 39 (15-75)] y 77 controles [51% mujeres, edad media 44 (13-83)]. Mediana Índice-K EM/CIS significativamente más elevada respecto controles (63,71 vs 3.94,  $p < 0.0001$ ). El 46,15% de los pacientes presentaban BOC positivas y niveles superiores de índice-K (63,71 vs 3.93,  $p < 0.0001$ ).

La curva ROC mostró buen rendimiento del índice-K para diagnóstico EM/CIS (AUC=0,9430) y discriminación de pacientes BOC positivos vs negativos (AUC=0,9583). El cut-off óptimo para EM/CIS=9,86, sensibilidad 89,06% (IC95% 79,10-94,60) y especificidad 89,87% (IC95% 84,40-96,47). En el caso de BOC es 9,57 con sensibilidad 93,94% (IC95% 85,43-97,62) y especificidad 94,81% (IC95% 87,39-97,96).

**Conclusión:** El cut-off obtenido en nuestra cohorte está en línea con lo publicado (rango 3.045-10.62).

La buena sensibilidad y especificidad del índice-K aporta un valor añadido a tener en cuenta para el diagnóstico de EM.

La determinación del índice-kappa puede apoyar el diagnóstico en aquellos pacientes con elevada sospecha clínica que no presentan BOC.

#### Bibliografía:

- Hegen H. "Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement." *Multiple sclerosis* vol. 29,2 (2023): 182-195.
- Hegen H. "Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis." *Multiple sclerosis* vol. 29,2 (2023): 169-181.

## 032

### EVALUACIÓN DE LA APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS ESPGHAN 2020 PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

M. Fernández-Rufete Lozoya, M. De Juan Asperilla, L. Morell Jurado, R. Palma Fernández, M.J. Rocha Bogas.

*Hospital Universitario de Toledo, Toledo.*

**Introducción:** La enfermedad celiaca (EC) es una patología de etiología autoinmune provocada por la ingesta de gluten que, en contacto con la mucosa del intestino delgado, desencadena un proceso inflamatorio crónico con destrucción progresiva de las vellosidades intestinales.

Los marcadores serológicos útiles para su diagnóstico son los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular-2 (anti-TG2), anti-endomisio (EMA) y anti-péptidos de gliadina deaminada (DGP), generalmente isotipo IgA. Ante un déficit de IgA total, se deben determinar los de clase IgG.

Existe predisposición genética a desarrollar EC en personas que expresan los antígenos de histocompatibilidad HLA-DQ2 (alelos DQA1\*05:01 y DQB1\*02:01, en el 90% de casos de EC) y/o DQ8 (alelos DQA1\*03:01/DQB1\*03:02, en el 5%), habiéndose establecido diferentes grupos de riesgo en función del haplotipo HLA expresado.

En 2020 se actualizaron los criterios de la ESPGHAN (*European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), estableciendo que no es necesario realizar estudio genético HLA para el diagnóstico de EC independientemente de que esté indicado o no realizar biopsia intestinal. La tipificación HLA tiene un elevado valor predictivo negativo, por lo que se recomienda en casos de sospecha de anticuerpos falsamente negativos o clínica dudosa.

**Objetivos:** Evaluar el grado de seguimiento de las recomendaciones de la guía ESPGHAN2020 en lo referente a la solicitud del estudio genético HLA-DQ2/DQ8 para el diagnóstico de EC en la población pediátrica de nuestro área sanitaria.

**Material y método:** Estudio descriptivo retrospectivo acerca de los estudios HLA-DQ2/DQ8 solicitados a laboratorio externo en un periodo de tres años (2020-2022) en pacientes menores de 17 años (N=189). Se extrajeron los datos del sistema informático de nuestro laboratorio (*ModulabGold*) y se analizaron con *Excel*.

**Resultados:** Se detectaron anticuerpos IgA-antiTG2 positivos en 88 pacientes. De ellos, 17 presentaban valores  $> 10$ LSN (límite superior de normalidad) y anticuerpos IgA-EMA positivos en segunda muestra por lo que, según las recomendaciones ESPGHAN2020, se podrían diagnosticar de EC sin realizar biopsia ni HLA. Los 71 restantes presentaban anticuerpos IgA-TTG  $< 10$ LSN por lo que estaría indicada biopsia, pero no estudio HLA.

Por otro lado, de los 101 pacientes que presentaban IgA-antiTG2 negativos, 90 presentaban niveles normales de IgA total. Dentro de este grupo, únicamente estaría indicado realizar estudio HLA para descartar EC en caso de que la clínica haga sospechar de un falso negativo. Se encontró déficit de IgA total en 11 pacientes, 4 de los cuales presentaban anticuerpos IgG anti-TG2 o anti-PGD positivos. Únicamente los 7 restantes, con anticuerpos IgG-TG2 o IgG-PGD negativos podrían ser candidatos a realizar estudio HLA para descartar EC, en función de la sospecha clínica.

**Conclusión:** Al menos 92 de los 189 estudios HLA DQ2/DQ8 realizados (48.7%), se podrían haber evitado si se hubieran seguido los protocolos diagnósticos recomendados por la ESPGHAN2020.

De esta forma, se pone de manifiesto la necesidad de conocer la utilidad diagnóstica de la tipificación HLA en la EC, con el fin de adecuar la demanda de este tipo de pruebas optimizando así los recursos disponibles en los laboratorios.

#### Bibliografía:

- Husby S et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70:(1) 141:156
- Román Riechmann E et al. Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca 2020. *An Pediatr.* 2020;92(2):110e1-110e9

### 033

#### EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DEL ÍNDICE DE LINK PARA PREDECIR LA PRESENCIA DE BANDAS OLIGOCLONALES (BOC)

J.J. Guirao Oliver<sup>1</sup>, J. Tortosa Carreres<sup>2</sup>, J.B. Fructuoso Martínez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real; <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción:** La síntesis intratecal (SI) de IgG evidenciada mediante la aparición de bandas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR) constituye uno de los principales criterios diagnósticos de la Esclerosis Múltiple. Según la revisión más actual de los criterios de McDonald, las BOC equivalen a un resultado positivo en la RMN cerebral (1). Sin embargo, su determinación es un proceso tedioso y sujeta a errores. Por otro lado, existen algunas ecuaciones matemáticas como el índice de Tibbling-Link capaces de determinar de manera semicuantitativa la SI (2). Este es un sencillo cálculo lineal que se realiza a partir de las concentraciones séricas y en LCR de IgG y albúmina, que se realizan de forma automatizada en el laboratorio.

**Objetivos:** Evaluar la capacidad del índice de Link para predecir la presencia de BOC y establecer un punto de corte.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de muestras recibidas en el laboratorio durante el período comprendido entre 2006-2021 con (casos) y sin presencia de BOC en LCR (controles).

La cuantificación de IgG y albúmina tanto en suero como en LCR se realizó mediante nefelometría en el equipo IMMAGE 800 (Beckman Coulter®).

La detección de BOCs se realizó mediante isoelectroenfoque seguido de inmunofijación en el equipo HYDRASIS (Sebia®).

El patrón electroforético se interpretó según consenso, considerándose como casos positivos los patrones 2 y 3 (2).

La síntesis intratecal a través del índice de Link se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de IgG} = \frac{(\text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{IgG}_{\text{suero}}) / (\text{Albúmina}_{\text{LCR}} / \text{Albúmina}_{\text{suero}})}$$

Mediante análisis ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se estableció el punto de corte óptimo (PCO)

del índice de Link para predecir la aparición de BOC así como su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Para ello se utilizó el software RStudio (versión 4.2.2).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 903 muestras pareadas de suero y LCR, 695 (77%) controles y 208 (23%) casos.

El punto de corte óptimo para predecir la presencia de BOC fue de 0,655 con un área bajo la curva (AUC) de 0,819 y con un intervalo de confianza al 95% de 0.702-0.846.

Los valores de S, E, VPP, VPN se muestran en la **tabla I:**

Tabla I. Valores de S, E, VPP,VPN del PCO	
Índice de Link = 0,655	
Sensibilidad (%)	70,2
Especificidad (%)	84,6
VPN (%)	90,4
VPP (%)	58

**Conclusión:** En nuestra serie demostramos que el índice de Link constituye un buen biomarcador para descartar la presencia de BOC, debido al valor del VPN, sin embargo no resulta un buen predictor de su presencia.

Su determinación está automatizada, es sencilla y está al alcance de laboratorios más pequeños, lo que permitiría realizar una adecuación a la demanda en caso de no disponer de la detección de BOC por isoelectroenfoque.

#### Bibliografía:

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
2. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017;71(0):551-563. Published 2017 Jun 30.
3. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol.* 2005;62(6):865-870.

### 034

#### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA MEDIADA POR EL COMPLEMENTO: A PROPOSITO DE UN CASO

M. Galofré Giral, M.C. Molina Clavero, M.V. Rivera Moreno, C. Requena Triguero, L.D.C. Vicente Pérez, M.T. Sans Mateu.

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

**Introducción:** La glomerulopatía C3 (GC3) es una entidad clínico-patológica rara, heterogénea y secundaria a la desregulación de la vía alternativa (VA) del complemento que acaba manifestándose en una patología glomerular. Esta activación excesiva de la vía alternativa puede ser debida a mutaciones en las proteínas reguladoras de la vía alternativa o, más frecuentemente, a la presencia de autoanticuerpos frente a estas. Los principales autoanticuerpos asociados son los NeF, anticuerpos contra neopéptidos generados en

las convertasas C3 o C5. C3NeF se une a la convertasa C3 de la vía alternativa (C3bBb) e impide la disociación espontánea, estabilizando su función y dando lugar a un consumo masivo de C3 por no dejar de escindir en C3a i C3b. Estos productos de escisión, junto con C3, se depositan en los glomérulos, lo que conduce a inflamación y a una lesión renal progresiva. Dada la mayor actividad de la VA, el complejo de ataque a la membrana (CAM) puede encontrarse incrementado en estos casos.

**Exposición del caso:** Paciente de 15 años de edad con antecedentes familiares de trasplante renal por parte paterna, que consulta por edemas de extremidades inferiores junto con microhematuria i proteinuria de hasta 8 g/24h. Se orienta como probable síndrome nefrótico de etiología no filiada sin criterios de gravedad (no oliguria, no hipertensión arterial, no insuficiencia renal). En la analítica destacan niveles bajos de C3: 13,6 mg/dl (90-180 mg/dl) y C4: 8,91 mg/dl (10-40 mg/dl), niveles de CAM incrementados: 1021 ng/ml (127-303 ng/ml) y C3NeF negativo que positivizó tras un año de seguimiento. Se realizó un proteinograma en sérum que resultó ser normal, por lo que la orientación diagnóstica a glomerulopatía C3 asociada a gammapatía monoclonal queda descartada. Viendo el empeoramiento analítico e hipoproteinemia progresiva: albúmina de 2 g/dL, se decide ingreso en tratamiento con heparina de bajo peso molecular, restricción de sal y dieta 1-2 g/kg/día de proteína. Se considera tributario a biopsia renal para filiar el origen de la enfermedad.

**Discusión:** El resultado de la biopsia muestra un glomérulo artefactuado, desprovisto de cápsula de Bowman, con un patrón que sugiere una glomerulonefritis mesangiocapilar C3, siendo el resto de inmunoreactantes negativos (C1q, IgA, IgG, IgM, fibrinógeno y cadenas ligeras kappa y lambda). Se realizó un estudio de la vía alternativa del complemento que mostró niveles bajos de C3 y C4, niveles incrementados del complejo de ataque a la membrana (CAM) y presencia de C3NeF. A pesar que el diagnóstico de GC3 se realiza mediante biopsia renal, el estudio del complemento se debe realizar puesto que los resultados pueden ayudar a determinar el enfoque terapéutico.

### 035

#### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA PRIMARIA

I.M. Aragón Fernández, J.M. López Ortega, R. Arroyo Montañés, M.A. Martínez Santamaría, S. Plaza Bascuñana, M. Quiroga Alarcón.

*Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.*

**Introducción:** La glomerulonefritis membranosa es una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos dirigidos contra antígenos podocitarios, caracterizada histológicamente por engrosamiento de la pared capilar y depósito de inmunocomplejos en la cara externa de la membrana basal glomerular. La enfermedad se suele manifestar con síndrome nefrótico completo en el 80% de los casos, lo que facilita que se diagnostique con relativa rapidez.

La búsqueda del antígeno responsable de los casos primarios o idiopáticos ha sido infructuosa durante muchos años. Posteriormente se ha demostrado que el receptor de la fosfolipasa A2 de tipo M (PLA2R) constituye el antígeno responsable de un 70-80% de las formas primarias de la

enfermedad. De hecho, la determinación seriada de los anticuerpos contra este receptor se ha configurado como el marcador más fiable para predecir la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de un hombre de 69 años sin antecedentes relevantes, que acude al servicio de urgencias remitido desde su centro de salud por síntomas compatibles con síndrome nefrótico: edemas en miembros inferiores, aumento de peso y orina espumosa con tinte hemático ocasional. En la analítica presenta niveles elevados de creatinina en suero (1.72 mg/dL) e hipoalbuminemia (2.1 g/dL). Debido a estos resultados acompañados de la clínica del paciente, se procede a su ingreso con el diagnóstico de síndrome nefrótico a estudio.

Las analíticas de orina realizadas durante la hospitalización evidencian una marcada microalbuminuria con valores de hasta 9000 mg/g de creatinina. Con el fin de encontrar la causa del síndrome nefrótico se decide realizar una biopsia renal, a la vez que se solicitan los anti-PLA2R en suero; apuntando ambos resultados en la misma dirección y siendo concluyentes para el diagnóstico de glomerulonefritis membranosa primaria. El paciente inicia tratamiento depletivo con losartán junto a enoxaparina como profilaxis antitrombótica, pese al cual no presenta mejoría. En una de las revisiones periódicas se detecta un deterioro aún mayor de la función renal llegando a cifras séricas de creatinina de 5.62 mg/dL, y se decide iniciar tratamiento inmunosupresor con rituximab. Tras el cambio de medicación se consigue una mejoría en la función renal del paciente, que se acompaña de la reducción progresiva de los valores seriados de anti-PLA2R, desde 787.6 U/mL como pico máximo durante el ingreso hasta una concentración de 2.7 U/mL (VR: 20 U/mL).

Actualmente, el paciente continúa en seguimiento periódico en consultas de nefrología con una situación clínica favorable: la microalbuminuria se ha reducido hasta en un 50% (4319 mg/g de creatinina) y la creatinina sérica se sitúa prácticamente en cifras basales (1.51 mg/dL).

**Discusión:** La determinación de anti-PLA2R, además de presentar un papel importante en el seguimiento de la enfermedad, ha supuesto un gran avance en el diagnóstico diferencial de la glomerulonefritis membranosa primaria. De hecho, se ha demostrado que en pacientes con clínica compatible, la positividad de anti-PLA2R permite establecer su diagnóstico sin necesidad de realizar una biopsia renal confirmatoria, evitando así las posibles complicaciones de una prueba invasiva.

#### Bibliografía:

1. Alvarado R, Enríquez R, Muci T, Sirvent AE, Lozano Vera V, Millán I, et al. Síndrome nefrótico, anticuerpos anti-PLA2R y glomerulonefritis membranosa. ¿Es necesaria la biopsia renal? *Nefrología*. 1 de julio de 2017;37(4):447-9.
2. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2 de julio de 2009;361(1):11-21.
3. Praga Terente M. Nefropatía membranosa. In: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editors. *Nefrología al día*. 2 ed. Barcelona (Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 21/12/2013

036

**GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

C. Burruezo Rodríguez, M.D. Martín Martínez, T. Rodríguez Sánchez, J. Rodríguez Afonso, R.I. Pérez Rodríguez.

*Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** La fiebre de origen desconocido se caracteriza por un cuadro febril de duración superior a 2 semanas, con temperaturas superiores a 38,3°C sin causa etiológica conocida. Existen numerosas causas de esta entidad que incluyen infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes, pero en la bibliografía hay muy pocos casos descritos en los que la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) sea la principal causa. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana basal glomerular provocando insuficiencia renal rápidamente progresiva.

**Exposición del caso:** Mujer de 73 años que acude al Servicio de Urgencias por presentar síndrome febril de dos meses de evolución con picos máximos de 39° C sin otra clínica asociada. Sin antecedentes médicos de interés ni hábitos tóxicos.

En la exploración física destaca edemas con fovea en extremidades inferiores, y los hallazgos bioquímicos más relevantes son: creatinina 3,10 mg/dL (0,6-1) (basal de 0,72 mg/dL), filtrado glomerular 13 ml/min (>60), PCR 48 mg/mL (<0,5) y proteínas totales 6,2 g/dL (6,6-8,7). En el hemograma, destaca ligera leucocitosis 115000/μ (4500-11000) neutrofílica (9110/μ (1800-7700) neutrófilos). En el sedimento de orina se detectan 50-80 hematíes por campo, y en la bioquímica urinaria 1,77 g/L (<0,12) proteínas. Ante estos resultados, se decide ingreso en Medicina Interna para ampliar el estudio del posible proceso infeccioso/neoplásico asociado a la insuficiencia renal aguda, quienes le solicitan las siguientes pruebas complementarias: TAC toraco-abdominal, en el que se descartan focos piógenos y procesos neoplásicos, ecocardiografía, que descarta endocarditis, serologías (bacterias atípicas, virus, malaria y *Rickettsia typhi*) y hemocultivos negativos, descartando las etiologías infecciosas y neoplásicas.

Durante el ingreso, la paciente presenta deterioro rápidamente progresivo de la función renal, llegando a cifras de creatinina plasmática de hasta 7mg/dL, con desarrollo de oligoanuria y empeoramiento de las cifras de hemoglobina, requiriendo hemotransfusiones y hemodiálisis, motivo por el que finalmente es trasladada al Servicio Nefrología. Se realiza una ecografía abdomino-renal, con la que se descartan etiologías vasculares, orientando el estudio hacia una etiología parenquimatosa. Ante la posibilidad de daño inmunomediado, se solicitan pruebas de autoinmunidad, detectándose anticuerpos anti-MBG 1030 U/mL (<10 U/mL) cuantificados por FPIA (Fluorescence Polarization ImmunoAssay). Gracias a estos hallazgos, se inicia tratamiento con ciclofosfamida y corticoides y se inicia la plasmaféresis. Para confirmar el diagnóstico, se realiza una biopsia renal que confirma la glomerulonefritis extracapilar con 83% semilunas fibrocelulares, permitiendo establecer el diagnóstico definitivo de glomerulonefritis rápidamente progresiva por anticuerpos anti-MBG.

**Discusión:** La fiebre es un signo clínico que puede estar

presente en los pacientes afectados de la enfermedad por anticuerpos anti-MBG pero en la bibliografía hay muy pocos casos descritos en los que la fiebre sea el síntoma principal. Esta enfermedad progresa rápidamente y por ello es crucial detectarla de manera precoz para instaurar el tratamiento lo antes posible. La combinación de la evaluación clínica con la detección de los anticuerpos anti-MBG son imprescindibles para lograr este objetivo.

**Bibliografía:**

1. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003; 63:1164-77.

037

**HEMATURIA AGUDA EN UN VARÓN ADOLESCENTE SANO**

S. Obregón Muñoz, O. Compán Fernández, N.C. Canis Borja, O. Martínez González, V. Benito García, S. Pastor Navarro, M.B. Aparicio Hernández.

*Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.*

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida, más frecuente en mujeres en edad fértil y que afecta al tejido conjuntivo, dando lugar a diversas manifestaciones cutáneas, articulares y viscerales. El diagnóstico del LES se basa en datos clínicos y de laboratorio.

**Exposición:** Varón de 16 años, acude en dos ocasiones a Urgencias hospitalarias por artromialgias, odinofagia y febrícula de una semana de evolución. Hiperemia faríngea y adenopatías cervicales. Hemograma: leucocitosis con neutrofilia. Test Monosticón negativo. Diagnosticado de viriasis. Se decide alta a domicilio con tratamiento sintomático con antitérmicos y antiinflamatorios.

Tras 10 días se acusa un empeoramiento del estado general: fiebre 39 grados, epigastralgia, exantema cutáneo, esplenomegalia. Plaquetopenia de 80.000, sin anemia. Elevación de reactantes de fase aguda, hipertransaminemia e insuficiencia renal. Hematuria con acantocitos. Frotis con linfocitos atípicos activados.

Se decide ingreso, durante el cual aparece artritis bilateral junto con anemización e hipertensión arterial que requirió tratamiento con IECAs.

**ESTUDIO INMUNOLÓGICO:**

- C3 y C4 descendidos.
- INMUNOGLOBULINAS: Normales.
- FR negativo.
  - o Screening de ANA por ELISA con posterior realización de IFI sobre células HEP-2, con resultado positivo a título 1/80. La obtención de los ANA positivos motivó la ampliación del estudio con la determinación de Ac anti-DNA, ENA screening y blot de ANAs
    - Ac anti dsDNA determinados por ELIA con resultado altamente positivo (379UI/mL). No se pudo confirmar mediante IFI en *Crithidia lucillae*, al obtenerse una fluorescencia homogénea que no permitía diferenciar la doble positividad del kinetoplasto.
    - Si bien el blot de ANAs no es la técnica de elección para determinar estos anticuerpos, se apreciaba una intensa tinción de todas las bandas antigénicas y sólo parecía diferenciarse DFS70 como positiva.

Finalmente, la realización de la biopsia renal, compatible con un patrón "Full house" característico de LES, junto con los resultados inmunológicos (ANA+, Anti-dsDNA+) obtenidos en suero, permitió el diagnóstico de LES, cumpliendo los criterios LES EULAR/ACR 2019.

Durante el ingreso se inició corticoterapia. Se añadió hidroxilcloroquina y micofenolato tras diagnóstico de nefritis lúpica.

**Discusión:** Es importante tener en cuenta la variabilidad en la expresión clínica del LES y considerarlo en el diagnóstico diferencial.

Este caso clínico describe un debut brusco poco frecuente de LES al tratarse de un varón adolescente previamente sano, con nefritis como síntoma guía inicial asociada a pruebas inmunológicas de marcada reactividad linfocitaria inespecífica sumadas al patrón de LES.

Se ha detectado en diversas series la positividad de AntiDFS70 en pacientes con LES (hasta el 37%, con mayor proporción de patrón p-ANCA), relacionándose con el desarrollo de nefritis lúpica. Quizás podrían ser marcadores pronósticos en la evolución de estos pacientes.

#### Bibliografía:

- Sociedad Española de Reumatología. Tratado de enfermedades reumáticas de la SER. Sección VI. Enfermedades autoinmunes sistémicas. Capítulos 79- 8
- Martin Aringer et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 71, No. 9, September 2019, pp 1400–1412
- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Revisión: nefritis lúpica: características patológicas, epidemiología y una guía para las decisiones terapéuticas. *Lupus* 2010; 19: 557.

### 038

#### HIPERCALCEMIA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE SARCOIDOSIS: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Navarro Seller, P.M. Sempere Rincón, D.M. Boronat García, D.R. Molina Gasset.

*Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy.*

**Introducción:** La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica ubicua de etiología desconocida caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes que pueden afectar a cualquier órgano, siendo los pulmones y el sistema linfático los más afectados. La hipercalcemia puede aparecer en el 7-18% de los pacientes. También son frecuentes la hipercalcemia (20-40% de los pacientes) y la hipergammaglobulinemia en la mitad de los casos. El diagnóstico se basa en una clínica y/o hallazgos radiológicos compatibles, la presencia de granulomas no caseificantes y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas.

Se han establecido algoritmos de ayuda al clínico en la búsqueda de enfermedades a partir de exploraciones de laboratorio, que pueden contribuir a la reducción del tiempo de diagnóstico y a la mejora del pronóstico de la enfermedad.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una mujer de 36 años que presenta en analítica de control hipercalcemia con calcio iónico aumentado.

Ante este hallazgo patológico y tras confirmación del resultado, el laboratorio decide ampliar el estudio de la paciente con otras determinaciones: TSH, PTH, calcio en orina, proteinograma y marcadores tumorales. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Prueba	Resultado	Valores de referencia
Calcio total	14,5 mg/dL	8,6 - 10,2 mg/dL
Calcio iónico	7 mg/dL	4,49 - 5,29 mg/dL
TSH	2,47	0,27 - 4,20 µU/mL
PTH	10,1 pg/ml	15,0 - 65,0 pg/mL
Calcio en orina	492 mg/24h	100 - 320 mg/24h
CEA	0,7 ng/mL	0,0 - 5,0 ng/mL
CA 15.3	74,2 U/mL	0,0 - 31,0 U/mL

Entre los diagnósticos diferenciales propuestos se hallan: hipercalcemia hipertiroidea, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, mieloma múltiple, hipercalcemia secundaria a malignidad o enfermedades granulomatosas.

Se descarta el origen tiroideo por encontrarse los valores de TSH dentro del rango de referencia.

La PTH disminuida y la hipercalcemia descartan la patología paratiroidea y la hipercalcemia hipocalciúrica.

El análisis del proteinograma no mostró ningún pico monoclonal sugestivo de mieloma múltiple, aunque sí se evidenció una hipergammaglobulinemia.

Paralelamente, el análisis de los marcadores tumorales mostró un aumento significativo del CA 15.3, pudiendo ser sugestivo de una hipercalcemia maligna secundaria a algún proceso neoplásico.

Para realizar el diagnóstico diferencial entre hipercalcemia maligna o debida a enfermedades granulomatosas, a la paciente se le realizó una mamografía y un TAC torácico. En la mamografía no se hallaron datos sugestivos de malignidad. El TAC torácico halló un patrón nodular diseminado con adenopatías calcificadas sugestivo de sarcoidosis, silicosis por edad o TBC miliar posprimaria.

Tanto el test IGRAS como el cultivo de esputo para *M. tuberculosis* fueron negativos.

Finalmente, tras biopsia transbronquial, la paciente fue diagnosticada de sarcoidosis.

#### DISCUSIÓN

Aunque el diagnóstico de sarcoidosis se basa fundamentalmente en criterios clínicos y/o hallazgos radiológicos compatibles, el laboratorio clínico supone un gran apoyo en el diagnóstico de las enfermedades, con la propuesta y ampliación de pruebas complementarias que puedan ayudar al clínico en la evaluación del paciente, permitiéndole descartar otras entidades, reduciendo el tiempo de diagnóstico y mejorando, por tanto, el pronóstico de la enfermedad, tal y como se ha demostrado en este caso.

#### Bibliografía:

- Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, Boussel L, Calender A, Androdias G, Valeyre D, El Jammal T. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):766.
- Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Nov 19;2:46.
- Barreiro FJ, Marcos JV, Molina R, Sastre JF. *Algoritmos*. 2da ed. Sant Cugat del Vallès. Roche Diagnostics. 2011. 92p.

039

### IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE TIROIDITIS AUTOINMUNE EN GESTANTES. EXPERIENCIA EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

M.I. Díaz López<sup>1</sup>, M.D. López Abellán<sup>1</sup>, Á. Pucho Candel<sup>1</sup>, S. Attaibi<sup>1</sup>, R. Cárdenas Gámez<sup>2</sup>, E. Martín García<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena;

<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** En el embarazo, las alteraciones de la función tiroidea se asocian a múltiples complicaciones materno-fetales, con aumento del riesgo de aborto y prematuridad y daño neurológico fetal, de ahí la necesidad de cribado y seguimiento de la función tiroidea durante la gestación.

La autoinmunidad tiroidea (AIT), definida por presencia de anticuerpos antiperoxidasa (Ac-TPO) en sangre, es la etiología más frecuente del hipotiroidismo. Numerosos estudios demuestran la asociación de la AIT con un peor pronóstico reproductivo, desde infertilidad y abortos recurrentes, hasta complicaciones obstétricas. Por ello, desde febrero del 2022, en nuestro laboratorio se dan de alta los Ac-TPO en gestantes hipotiroideas.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de la intervención del laboratorio en el diagnóstico en gestantes de tiroiditis autoinmune mediante la ampliación de los Ac-TPO en la analítica.

#### Material y métodos:

**Diseño:** Estudio descriptivo en el que se incluyeron gestantes a las que se realizó el cribado de disfunción tiroidea entre la semana 10-11 de gestación procedentes de Atención Primaria. En aquellas con diagnóstico de hipotiroidismo, de acuerdo al punto de corte establecido en el protocolo de atención a la gestante, se amplió la analítica. Se excluyeron del estudio: gestantes con determinación previa de Ac-TPO positiva.

Se definió la tiroiditis autoinmune por valores de Ac-TPO >25 UI/mL.

**Métodos de laboratorio:** La concentración de TSH y, si procedía, de tiroxina (T4 libre) fue realizada mediante electroquimioluminiscencia en el Cobas e801 (Roche) y los Ac-TPO por quimioluminiscencia en el Zenit RA (Menarini).

**Resultados:** Durante el período de estudio (Febrero 2022 a Marzo 2023), se realizó el cribado de disfunción tiroidea a 2722 gestantes (edad media: 32, DE: 6 años; rango: 14-51 años). De ellas, 275 (10,1%) presentaron un diagnóstico de hipotiroidismo, de los cuales 247 (89,8%) fueron clasificados como subclínicos (T4 libre > 0,9 ng/dL). Entre las gestantes hipotiroideas, en 59 (21,5%) se identificó la AIT como causa de la misma (Ac-TPO >25 UI/mL). Cinco gestantes (1,8%) presentaron niveles entre 15-25 UI/mL (dudosos) y las 211 (76,7%) restantes presentaron niveles inferiores a 15 UI/mL (negativo) o ausencia de Ac-TPO.

**Conclusión:** Los resultados de nuestro estudio demuestran una elevada prevalencia de la AIT en nuestra Área de Salud en gestantes con hipotiroidismo. La intervención del laboratorio estableciendo una regla automática para realizar los Ac-TPO en gestantes con TSH por encima del punto de corte establecido mejora el seguimiento de estas pacientes, ya que un elevado porcentaje de mujeres con Ac-TPO positivos en los primeros meses de embarazo, desarrollarán tiroiditis postparto (TPP) durante el primer

año tras finalizar la gestación y en siguientes embarazados. Además, una gran proporción de mujeres desarrollará hipotiroidismo permanente durante los 3-10 años siguientes a un episodio de TPP.

A partir de los datos obtenidos, se propone la ampliación automática de la determinación de Ac-TPO en todas aquellas gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo, como parte del manejo de la gestante en el Programa de Atención al Embarazo de nuestra región. Ello permitirá realizar un diagnóstico temprano de la AIT, actualmente no contemplado en el cribado de la disfunción tiroidea durante el embarazo.

#### Bibliografía:

1. Ares Segura S. Recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento del feto y del recién nacido hijo de madre con patología tiroidea autoinmune. *Anales de Pediatría*, 2018;89(4): 254.e1-254.e7
2. Velasco I. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEEN-SEGO sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023;70 Suppl 1:38-50
3. Hurtado-Hernández, Z. Tiroiditis posparto. Revisión. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 2013;39(5): 272-278.

040

### IMPLEMENTACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO DE ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE ANTICUERPOS ANTI-HMGCR EN NUESTRO LABORATORIO

A. Martínez De Prado<sup>1</sup>, I. Naharro Villafañe<sup>2</sup>, Á. Collado Pérez<sup>1</sup>, S. García Muñoz<sup>1</sup>, L. Martínez Salazar<sup>1</sup>, A. Larruzeta Ibarra<sup>1</sup>, M. Imaz Ocharan<sup>1</sup>, F.J. Aguayo Gredilla<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao; <sup>2</sup>Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

**Introducción:** Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un conjunto de enfermedades de etiología autoinmune de baja prevalencia, consecuencia de una inflamación y daño a nivel del músculo estriado. Existen cuatro formas: polimiositis, dermatomiositis, miopatía necrotizante autoinmune (MNA) y miositis por anticuerpos de inclusión.

Existe una MNA inusual, caracterizada por la presencia de Ac anti-hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (anti-HMGCR), que se asocia al uso prolongado de estatinas. Se ha descrito que estos anticuerpos son responsables de la aparición de un patrón HALIP de inmunofluorescencia indirecta en triple tejido (*HMGCR Associated Liver IFL Pattern*) caracterizada por una tinción citoplasmática de hepatocitos dispersos y textura granular.

**Objetivos:** Establecer un nuevo algoritmo diagnóstico como cribado inicial de la determinación de anti-HMGCR, utilizando la visualización del patrón HALIP en el triple tejido.

**Material y Métodos:** Se estudian las determinaciones de anti-HMGCR realizadas en los años 2.021 y 2.022, en las que además se realizó el estudio del triple tejido (n=55). La determinación de los anticuerpos se realiza por quimioluminiscencia (Quantaflysh®) en un laboratorio externo, ya que son solicitudes muy escasas para las que no disponemos de equipamiento. El estudio del triple tejido se realizó en un equipo Sprinter-XL (Euroimmune®) que se encuentra en nuestro laboratorio.

Se estudian también las solicitudes de anti-HMGCR en

el año 2.023, fecha en la que se implantó el algoritmo escrito a continuación.

**Resultados:** De los 55 pacientes con solicitud anti-HMGCR y triple tejido de los años 2.021 y 2.022, sólo uno de estos casos fue positivo para anti-HMGCR, caso en el que también se observó el patrón HALIP. Los 54 casos restante (98,2%) no presentaban patrón HALIP ni anti-HMGCR. A la vista de estos resultados, nos planteamos realizar un cribado de la solicitud de estos anticuerpos sólo para aquellos casos en los que se observe el patrón HALIP.

En el año 2.023, se han solicitado 25 anti-HMGCR, de los que 23 (92%) no presentaban patrón HALIP. Los 2 casos restantes, presentaron dicho patrón y fueron por tanto cuantificados, encontrándose la presencia de anti-HMGCR en concentración elevada en ambos, (126 y 104 CU/mL).

**Conclusión:** La aplicación de este algoritmo diagnóstico nos ha permitido no realizar 23 determinaciones innecesarias de anti-HMGCR en lo que llevamos del año 2.023, optimizando los recursos de nuestro laboratorio. Adicionalmente, esta determinación se realiza en un laboratorio externo, cuya determinación retrasa y encarece el diagnóstico del paciente.

Por todo ello concluimos que la aplicación de este algoritmo mejora la eficiencia del laboratorio resultando en un ahorro de recursos económicos. Se pone de manifiesto la importancia de revisar y conocer los patrones de IFI por un personal cualificado para un mejor conocimiento de estas patologías, y adelantar la disponibilidad de datos diagnósticos para el clínico, instaurando así un tratamiento temprano que resulte en un mejor pronóstico del paciente.

#### Bibliografía:

- Alvarado-Cardenas, M., et al. "Statin-associated autoimmune myopathy: a distinct new IFL pattern can increase the rate of HMGCR antibody detection by clinical laboratories." *Autoimmunity Reviews* 15.12 (2016): 1161-1166.

041

### IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN DE AUTOANTICUERPOS EN EL LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE DERMATOMIOSITIS, A PROPOSITO DE UN CASO.

M. Calzada González, M.I. Jiménez San Segundo, M.E. López Guío, S. Elena Pérez, C. Hierro Delgado, F. Hernández Pacho, S.S. Muñoz Hernanz.

*Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.*

**Introducción:** La dermatomiositis (DM) es una enfermedad inflamatoria que afecta a la piel y el músculo. Se incluye dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas o miositis idiopáticas, que son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares de etiología desconocida que se caracterizan por la aparición progresiva de debilidad muscular e inflamación. Su diagnóstico se basa en los signos clínicos, biopsia de las lesiones y en la presencia de autoanticuerpos séricos. Uno de estos autoanticuerpos son los anticuerpos melanoma differentiation-associated gene 5 (anti MDA5), que se relacionan con DM amiofálica asociada a enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (EPIRP). Se trata de una entidad infrecuente con unos rasgos clínicos diferentes a la dermatomiositis clásica (pápulas palmares y úlceras cutáneas sobre todo de

localización periungueal).

**Exposición del caso:** Mujer de 60 años que acude a la consulta de dermatología derivada por su médico de atención primaria por presentar desde hace un mes lesiones papulosas eritematosas en pabellón auricular (zona del hélix y antehélix) con intenso picor, placa similar en zona interclavicular, eritema en dorso de articulaciones metacarpo-falángicas y múltiples excoriaciones en zona frontal, espalda superior y francos. Refiere además dolores articulares de reciente aparición. Ante dichos hallazgos el especialista decide solicitar al laboratorio analítica completa y estudio de autoinmunidad por la sospecha de una conectivopatía. En la analítica destacan ferritina 246ng/mL [15-120], velocidad de sedimentación globular (VSG) 77mm [<20] y un perfil inflamatorio que se observa en el proteinograma. En el estudio de autoinmunidad destacan anticuerpos anticelulares positivos, título 1/160, patrón moteado fino (AC-4) y en los anticuerpos asociados a miositis (inmunoblot) se observa positividad para anticuerpos anti-MDA-5. Resto de autoanticuerpos negativos. Ante dichos hallazgos y la sintomatología clínica se diagnostica a la paciente de DM en relación con afectación pulmonar, por lo que se decide realizar interconsulta al servicio de neumología y reumatología para llevar en conjunto el seguimiento y evolución de la paciente. Además, se pauta tratamiento corticoide e inmunosupresor.

**Discusión:** Los pacientes con DT aún representan un desafío diagnóstico debido a la rareza de esta enfermedad y a la falta de especificidad. La detección de los anticuerpos anti MDA5 por parte del laboratorio mediante la técnica del inmunoblot proporciona información valiosa sobre el fenotipo clínico de este subtipo de DM, con daño muscular leve y una afectación agresiva de la piel y los pulmones que con frecuencia se manifiesta con una EPIRP y que se asocia a un peor pronóstico.

042

### IMPORTANCIA DE UNA CORRECTA INTERPRETACIÓN DEL PROTEINOGRAMA: POLIMERIZACIÓN IGM

L. Cervera Palou, M. Fernández-Rufete Lozoya, E. Martín Torres, R. Palma Fernández.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

**Introducción:** La electroforesis capilar (EC) se considera la técnica Gold Standard para llevar a cabo la separación de las fracciones proteicas y la consecuente obtención de proteinogramas. Según las guías hematológicas, el estudio de proteínas resulta indispensable en el diagnóstico de gammopatías monoclonales.

No obstante, la EC no está exenta de interferencias. Las causas más frecuentes de falsos negativos se atribuyen a una baja concentración del componente monoclonal (CM) o una superposición del mismo en otra banda.

**Exposición del caso:** Varón de 87 años en seguimiento por enfermedad de Waldenström. Se realiza analítica de control, incluyendo proteinograma en suero, en el que se detecta un proteinograma normal y una concentración de IgM 10 veces por encima del límite superior de normalidad.

Se solicita nueva muestra ante la sospecha de un error de identificación. Tras el procesamiento de la nueva muestra en nuestro centro (Centro1), los resultados obtenidos son idénticos a los anteriores. Se decide tratar la muestra con

2-Mercaptoetanol y repetir el proteinograma, objetivándose un pico concordante con el valor de IgM. De forma paralela, se envía la segunda muestra a otro centro (Centro2) en el que disponen de un equipamiento diferente, basado también en EC. El proteinograma resultante pone de manifiesto un pico compatible con IgM.

	Centro 1. Muestra original	Centro 1. Muestra tratada con 2-Mercaptoetanol	Centro 2. Muestra original
Proteínas totales (g/dL)	8,24	8,24	8,7
Albumina (%)	57,93	43,64	46,8
Alfa-1 (%)	4,83	5,06	5,1
Alfa-2 (%)	11,55	16,14	10,5
Beta-1, Beta-2 (%)	9,18	23,48	8,4
Gamma (%)	16,51	11,68	29,2
CM (%)	Ausente	20,75	15,1

El proteinograma obtenido en el Centro1 tras el tratamiento de la muestra con 2-Mercaptoetanol, evidencia la aparición de un pico en la región Beta-1, Beta-2, siendo esta fracción 2 veces superior con respecto a la obtenida en la muestra original. Por otro lado, el proteinograma obtenido en el Centro2 también pone de manifiesto la aparición de un pico en la región gamma, representado por un aumento de esta fracción de la misma magnitud que en el caso anterior.

**Discusión:** La separación y cuantificación de las fracciones proteicas en el Centro1 se llevó a cabo empleando el analizador V8 de Helena Bioscience®, basado en una técnica de electroforesis capilar.

En la bibliografía, está descrita la posible interferencia en proteinogramas causada por una polimerización de IgM. Esto conlleva la formación de agregados que se depositan en el punto de origen, imposibilitando la visualización del CM y, por tanto, ocasionando falsos negativos. El tratamiento con 2-Mercaptoetanol provoca la reducción de los enlaces disulfuro y, consecuentemente, la despolimerización de IgM, permitiendo, finalmente, la visualización del pico monoclonal.

El proteinograma del Centro2 obtenido con el analizador Hydrasys de Sebia®, puso de manifiesto la aparición del CM en una región diferente, asociado a la diferencia de diluyentes con respecto al V8.

Con objeto de evitar la aparición de falsos negativos no detectados, en nuestro Centro, se ha implantado un protocolo de trabajo que consiste en la validación del proteinograma sólo cuando se encuentren disponibles los niveles de inmunoglobulinas.

#### Bibliografía:

- García Álvarez. J.L, Ortega Madueño. I, Cárdenas Fernández. M.C, y Arroyo Fernández. M, Falsos negativos en la detección de componentes monoclonales por electroforesis capilar, Rev. del Lab. Clin, vol. 3, nº4, pp.186-191, 2010
- Yoo. E.M, et al., Structural requirements for polymeric immunoglobulin assembly and association with J chain, J.Biol. Chem, vol 274, nº47, pp. 337771-337777, 1999

#### 043

### IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA CON ANTICUERPOS ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR POSITIVOS

M. Fernández-Rufete Lozoya, M. Torres Fernández, M.Á. Ruiz Ginés.

*Hospital Universitario de Toledo, Toledo.*

**Introducción:** La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) se caracteriza por el deterioro de la función renal en días o semanas, pudiendo afectar a otros órganos. Clínicamente cursa con un cuadro pseudogripal con astenia, oliguria y edemas. Atendiendo a su etiopatogenia se clasifica en:

- Tipo 1: presencia de anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) dirigidos contra la cadena  $\alpha 3$  del colágeno tipo IV. Puede cursar con hemorragia pulmonar, al dirigirse estos anticuerpos frente a la membrana basal alveolar, denominándose síndrome de Goodpasture.
- Tipo 2: depósito de inmunocomplejos circulantes que originan patologías como nefropatía-IgA, glomerulonefritis postinfecciosa, nefropatía lúpica o crioglobulinemia mixta esencial.
- Tipo 3: sinevidencia de depósitos de inmunoglobulinas, con presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) en más de un 80% de los casos.
- Tipo 4: combinación de tipos 1 y 3 con positividad para ambos anticuerpos.

El componente autoinmune genera un daño en las paredes de los capilares glomerulares, lo cual induce una respuesta inflamatoria a nivel del espacio de Bowman y finalmente, conducirá al desarrollo de semilunas fibroepiteliales y fibrosas, indicativas de mal pronóstico e irreversibilidad del daño renal.

**Exposición del caso:** Varón de 47 años con antecedentes de obesidad, hipotiroidismo, dislipemia, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial en tratamiento. Acude a Urgencias tras 6-7 días de malestar general con disnea, sensación distérmica sin fiebre, orina oscura sin molestias al orinar y cuadro de astenia progresiva. Su médico de Atención Primaria había pautado antibiótico previamente ante sospecha de infección del tracto urinario, sin mejoría clínica.

En la analítica de urgencias destacan los siguientes parámetros:

- Bioquímica en sangre: urea=310 mg/dL(10-50), creatinina=24.34 mg/dL(0.50-1.20), sodio=130.0 mmol/L(136.0-145.0), potasio=7.9 mmol/L (3.3-5.1)
- Gasometría venosa: pH=7.06(7.33-7.43), pCO<sub>2</sub>=34mmHg(38-50), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=9.6 mmol/L (23-27)
- Bioquímica en orina: osmolalidad=317 mOsm/Kg(500-800), creatinina=209 mg/dL(40-260), urea=7.8 g/L(9.0-30.0), sodio=25.0 mmol/L(54.0-150.0), potasio=29.9 mmol/L(20.0 - 80.0)
- Sistemático y sedimento urinario: proteínas=500 mg/dL, hematuria, leucocitos 20-40/campo.
- Hemograma: leucocitos=11.8 x10<sup>9</sup>/L(4.5-11) con desviación izquierda. Abundantes equinocitos en frotis sanguíneo.

Tras la realización de otras pruebas complementarias,



se objetiva fracaso renal parenquimatoso agudo severo oligoanúrico, presentando claros signos de depleción de volumen, por lo que el diagnóstico diferencial se orienta hacia necrosis tubular aguda, glomerulonefritis aguda postinfecciosa o GNRP por vasculitis.

Ante la gravedad del cuadro clínico, sin respuesta a diuréticos, se decide hemodiálisis, tratamiento antibiótico e inmunosupresión dada la elevada sospecha clínica de posible etiología autoinmune.

Los resultados del estudio de autoinmunidad fueron:

1. Anticuerpos anti-nucleares (ANAs): negativos.
2. Anticuerpos-IgG-anti-receptor de fosfolipasaA2: negativos.
3. Anticuerpos-IgG-anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA): negativos.
4. Anticuerpos-IgG-anti-mieloperoxidasa: negativos.
5. Anticuerpos-IgG-anti-proteinasa3: negativos.
6. Anticuerpos-IgG-anti-membrana basal glomerular (anti-MBG)=951 U/mL(0-7).

Estos resultados junto con los de la posterior biopsia renal, confirmaron el diagnóstico de GNRP por anticuerpos anti-MBG, no objetivándose afectación pulmonar.

**Discusión:** Este caso pone de manifiesto la importancia del laboratorio clínico, tanto en las primeras analíticas urgentes, como en el posterior estudio de autoinmunidad, para llevar a cabo el despistaje de las posibles causas del cuadro clínico que presenta el paciente, compatible con un síndrome nefrítico de posible etiología autoinmune o postinfecciosa. Las pruebas de laboratorio fueron decisivas para confirmar las sospechas diagnósticas y establecer tratamiento precoz, necesario para evitar insuficiencia renal terminal.

#### Bibliografía:

- Quiroga B. Glomerulonefritis Rápidamente progresivas. Nefrología al día. 2021. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/187>
- Lorenzo Gómez MF (2021) Nefrología y Urología. Ediciones Universidad de Salamanca <https://doi.org/10.14201/0MU0097>

044

### INCIDENCIA DE LAS GAMMAPATIAS MONOCLONALES EN EL SECTOR ZARAGOZA III DURANTE LOS AÑOS 2020-2022

R. Tejel Puisac, A. García Gutiérrez, M. Perán Fernández, L. García Zafra, J.J. Puente Lanzarote, A. Mora Herranz, A. Medrano Pardo.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

**Introducción:** Las gammopatías monoclonales (GM) representan un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal, maligna o no, de células plasmáticas productoras de una inmunoglobulina homogénea de carácter monoclonal en cantidades excesivas. Esta puede ser detectada en suero u orina en forma de una banda o componente monoclonal (CM). La presencia de un CM en suero constituye un hallazgo relativamente frecuente en personas de edad avanzada y puede estar formado por la inmunoglobulina intacta (cadena pesada más cadena ligera), cadenas ligeras aisladas y excepcionalmente solo cadenas pesadas. El mieloma múltiple (MM) constituye el prototipo de

gammapatía monoclonal maligna.

El proteinograma es el método idóneo para detectar y cuantificar la presencia de una GM. La posterior identificación del CM por inmunofijación (IF), la realización de otras pruebas diagnósticas y la clínica clasificarán estas enfermedades como Mieloma Múltiple (MM), MM indolente, MM quiescentes o Gammopatías Monoclonales de Significado Incierto (GMSI).

**Objetivo:** Estimar la evolución en la incidencia en la detección de GM por el proteinograma en nuestro sector sanitario, cuya población en el año 2022 era de 316.799 habitantes, durante el periodo 2020-2022; así como realizar un estudio descriptivo de su tipología.

**Material y métodos:** Se analizaron en el Servicio de Bioquímica 36.190 proteinogramas, mediante electroforesis capilar en equipos Capillarys3Octa (Sebia®). Todas las muestras con posible presencia de un CM se remitieron al laboratorio de Inmunología para su identificación por IF en un Hydrasys2 (Sebia®).

**Resultados:** Durante 2020-2022 aparecieron 624 nuevos casos con un CM en suero. La incidencia media anual fue de 65,7 casos/100.000 habitantes y 1,7 casos/100 peticiones con proteinogramas. El isotipo predominante fue IgG (60,9%), seguido de IgA (20,9%), IgM (15,6%), IgD (0,1%) y cadenas ligeras (3,2%). Los tipos inmunológicos más prevalentes fueron IgG-kappa e IgG-lambda (36,2% y 24,7%), IgM-kappa (11,3%), IgA-kappa (9,6%), IgA-lambda (8,5%), IgM-lambda(4,3%)e IgD/Lambda(0,1%). En la tabla se muestra el índice de positividad por año.

	2020	2021	2022
Proteinogramas	11943	12469	11778
Enviadas	210	260	215
Positivas	181	244	189
Falsos positivos(%)	13,8	6,2	12,1
Incidencia (casos/ 100 peticiones)	1,5	2	1,6

La mayoría de los falsos positivos presentaban un presunto CM bajo (<0,3 g/dl).

El 2,9% presentaron un CM elevado (> 3 g/dL) en el momento de la detección, siendo uno de los criterios diagnósticos y pronósticos de las GM.

**Conclusiones:** La incidencia en nuestro sector sanitario concuerda con otros trabajos que oscilan entre 20-70 casos por 100.000 habitantes. El predominio del tipo IgG-kappa sobre el resto de GM coincide con lo descrito por otros autores.

En el año 2021 se realizaron más peticiones de proteinogramas y con mayor índice de positividad, probablemente por el parón en 2020 de la atención primaria y consultas especializadas debido a la pandemia Covid-19.

Los falsos positivos probablemente sean debidos a infecciones transitorias del paciente o a interferentes (fármacos biológicos o contrastes radiológicos).

#### Bibliografía:

- Máiz et al. Incidencia de gammopatías monoclonales en el Área Sanitaria de Lugo durante los años 1994 a 2004. Química Clínica 2006;25(5)397-402.

045

### INCREMENTO EN LA PREVALENCIA DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA EN NUESTRA ÁREA GEOGRÁFICA

M. Calzada González, M.I. Jiménez San Segundo, C. Hierro Delgado, S. Elena Pérez, M.E. López Guío.

Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.

**Introducción:** La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) constituye la alergia alimentaria más frecuente en la población pediátrica. Su prevalencia varía entre 0,5-3%, debuta a principios de vida y tiene un carácter transitorio en el 80% de los casos. Es una reacción inmunológica de hipersensibilidad frente a una o varias de sus proteínas con mayor capacidad inmunógena: beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina, seroalbúmina bovina y caseínas.

La determinación de IgE específica en suero se utiliza para el diagnóstico de alergia mediada por IgE, de tipo inmediato (aparece antes de las 2 horas tras la ingesta) y tiene un alto valor predictivo positivo, por lo que se podría obviar la prueba de provocación y un progresivo descenso en el seguimiento va asociado a tolerancia. La clínica más frecuente en estas reacciones es la cutánea y la más grave la reacción anafiláctica.

**Objetivo:** Los objetivos del presente estudio fueron comparar los resultados de las analíticas realizadas de IgE frente a la leche de vaca (IgEleche) y a sus proteínas específicas entre los años 2016-2018 y las realizadas entre los años 2018-2022; y conocer si la prevalencia de los casos positivos de APLV y de sus proteínas se ha incrementado en estos últimos años en nuestra área geográfica.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron 1210 analíticas de IgEleche realizadas entre los años 2016-2018 y 1595 analíticas realizadas entre los 2019-2022 (el año 2020 no se tuvo en cuenta por pandemia mundial) procedentes de la provincia de Ávila. Se compararon estadísticamente los datos.

**Resultados:** En los primeros años se obtuvieron un total de 23% positivos de IgEleche frente al 28% de positivos en los últimos años. La tabla I recoge la comparación en porcentajes de positivos por nivel de IgEleche, IgEtotal, sexo, edad e IgE frente a las tres proteínas de la leche estudiadas.

		2016-2018 N= 1210	2019-2022 N=1595
IgEleche		Positivo 23%(n=278)	Positivo 28%(n=447)
Nivel IgEleche	0.10-0.35	52.1%	59.1%
	0.35-99	46.4%	39%
	≥100	1.5%	1.9%
Sexo	Masculino	53.9%	48.4%
	Femenino	46.1%	51.6%
Edad	0-14años	71.8%	54.7%
	15-99años	28.2%	45.3%
IgEProteínas	Caseína	24%	33.9%
	Alfa-lactoalbúmina	35%	33.4%
	Beta-lactoglobulina	31.1%	32.4%

Tabla I.Comparativa casos positivos IgEleche

**Conclusión:** La prevalencia de los casos positivos de APLV en la provincia de Ávila ha aumentado en los últimos tres años en un 5% frente a los tres años anteriores, siendo la caseína y la beta-lactoglobulina las proteínas cuyas prevalencias también se han incrementado.

Este aumento en la prevalencia no puede ser explicado por la variación genética, por lo que podría deberse a factores ambientales asociados al estilo de vida, como la diversidad de la flora bacteriana, los factores de alimentación de los lactantes y la hipovitaminosis D, entre otros.

El aumento de la incidencia de la APLV a nivel global es un hecho conocido. Todo ello, sumado a la sintomatología y a que supone el alérgeno causante del mayor número de anafilaxias, por encima de los frutos secos, nos hace pensar que podríamos estar frente a un grave problema de salud.

#### Bibliografía:

1. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila). 2016 Oct;55(11):1054-63.
2. Flom JD, Sicherer SH. **Epidemiology of Cow's Milk Allergy.** Nutrients. 2019 May 10;11(5):1051.

046

### LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS SON UN BIOMARCADOR ÚTIL EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES COVID-19 TRAS LA HOSPITALIZACIÓN

C. Jiménez-Cortegana, T. Vilariño-García, F. Sánchez-Jiménez, J. Garnacho-Monterp, J. Rodríguez-Baño, L. De La Cruz-Merino, E. Salamanca, V. Sánchez-Margalet.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Objetivo:** La infección por SARS-CoV-2 es la causa de la enfermedad llamada COVID-19, que ha supuesto un importante reto para los sistemas de salud en todo el mundo. Hay muchas diferencias en cuanto a la gravedad, complicaciones y resultado de la COVID-19, y aunque las co-morbididades pueden jugar un papel relevante, pacientes con condiciones clínicas basales parecidas pueden tener una evolución muy diferente. Las células mieloides supresoras (MDSC) se han encontrado aumentadas en infecciones víricas como el SARS-CoV-2 y podrían ser un marcador de evolución clínica en estos pacientes. El objetivo del estudio fue analizar las MDSC en sangre periférica de pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 antes del programa de vacunación, y tras una semana de seguimiento, para comprobar su posible asociación con una mala evolución (muerte o ingreso en UCI).

**Materiales y método:** Hemos analizado las MDSC por citometría de flujo en sangre periférica al ingreso y tras 1 semana en 90 pacientes consecutivos ingresados en el hospital por COVID-19 entre noviembre 2020 y enero 2021. La distribución celular se comparó por test no paramétrico (Mann-Whitney U test) entre los pacientes que recibieron el alta y los que ingresaron en UCI o fallecieron.

**Resultados:** En los 72 pacientes que recibieron el alta del hospital se encontró un descenso en el número de MDSC tras 1 semana de seguimiento. Además, tras 1 semana del ingreso, el número de MDSC fue mucho mayor en los 18 pacientes con una mala evolución.

**Conclusión:** Los datos sugieren que las MDSC podrían participar en la fisiopatología de la COVID-19 impidiendo la activación de los linfocitos T, y en cualquier caso el número de MDSC parece ser un buen marcador de evolución en el

seguimiento de los pacientes ingresados en el hospital con el diagnóstico de COVID-19.

#### **Bibliografía:**

1. Gabrilovich DI, Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:162-74.
2. Jimenez-Cortegana C, et al. Increased Blood Monocytic Myeloid Derived Suppressor Cells but Low Regulatory T Lymphocytes in Patients with Mild COVID-19. *Viral Immunol.* 2021;34:639-45.
3. Jimenez-Cortegana C et al. Low Levels of Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells May Be a Good Marker of Survival in the Follow-Up of Patients With Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:801410.

047

### **MIALGIAS GENERALIZADAS EN PACIENTE DE 6 AÑOS. A PROPÓSITO DE UN CASO**

A. Sierra Rivera, M. Fandos Sánchez, P.T. Timoneda Timoneda, C. Hernández Hernández, X. Galiana Vallés.

*Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.*

**Introducción:** El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad que cursa con parálisis flácida, arrefléxica, ascendente y simétrica con o sin trastornos sensoriales, que puede llevar a la tetraparesia grave. Se clasifica en 4 subtipos: polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (PAID), neuropatía axonal sensitivo-motora aguda, neuropatía axonal motora aguda y síndrome de Miller-Fisher.

En el SGB el sistema inmunitario del organismo ataca al sistema nervioso periférico afectando a los nervios que controlan los movimientos musculares y a los que transmiten las sensaciones dolorosas, térmicas y táctiles. Esto puede producir debilidad muscular y pérdida de sensibilidad en piernas y brazos.

El SGB suele desencadenarse por una infección previa (dos tercios de los casos), por vacunaciones o por intervenciones quirúrgicas.

A continuación, describimos el caso de un SGB de tipo PAID secundario a una infección por citomegalovirus (CMV), con anticuerpos antigangliósidos positivos.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una niña de 6 años que acude a urgencias de pediatría por presentar mialgias generalizadas, debilidad y pérdida de fuerza en extremidades superiores e inferiores de 6 días de evolución.

La exploración reveló un grado 3/5 en la escala Daniels y dolor a la palpación muscular en ambos brazos y piernas. En la ecografía se apreció hepatomegalia y esplenomegalia.

A nivel analítico, el hemograma mostró un scattergrama anómalo con una linfocitosis de  $5,3 \times 10^9/L$ , sin elevación de reactantes de fase aguda. Ante este hallazgo se procedió a realizar un frotis de sangre periférica por el método de May-Grünwald Giemsa en donde se observaron linfocitos con morfología de célula estimulada. En la bioquímica destacaron elevaciones aspartato aminotransferasa (46 U/L) y alanina aminotransferasa (131 U/L).

Las pruebas serológicas revelaron Ac anti CMV IgG positivo, Ac anti CMV IgM positivo, CMV avidéz IgG de baja avidéz compatible con infección reciente.

Ante la sospecha de un posible SGB secundario a una

infección CMV se procedió a realizar un estudio más completo. En este, la punción lumbar confirmó la proteinorraquia (113.0 mg/dL) con glucosa y recuentos celulares normales. Los resultados de los gangliósidos fueron negativos para los de tipo IgG (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b) y para los de tipo IgM los resultados fueron positivos para GM2. La RMN mostró un realce periférico en el cono medular y en las raíces de la cauda equina.

Una vez confirmado el diagnóstico, se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y se pautó tratamiento fisioterapéutico y ortopédico adaptado a su situación.

**Discusión:** El SGB es una afección rara que afecta principalmente a adultos, aunque pueden verse afectadas personas de todas las edades. Actualmente está considerada la causa de parálisis flácida más frecuente en pediatría.

La determinación de los anticuerpos antigangliósidos de isotipo IgM confirma el diagnóstico de SGB excluyendo otras patologías del tronco cerebral.

En conclusión, los datos aportados por el laboratorio son fundamentales a la hora de orientar el diagnóstico de SGB y de favorecer el tratamiento precoz, para de esta manera reducir los síntomas asociados, la gravedad y acelerar la recuperación.

#### **Bibliografía:**

- Pérez-Lledó E, et al. Guillain-Barré syndrome: clinical presentation and prognosis in children under six years-old. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(2):69-76. doi:10.1016/j.anpedi.2011.01.013
- Arcila-Londono X, et al. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol.* 2012;32(3):179-186. doi:10.1055/s-0032-1329196
- Shahrizaila N, et al. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome and its related conditions. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(9):1305-1313. doi:10.1586/ern.11.114

048

### **MIOPATÍA AUTOINMUNE ASOCIADA A ESTATINAS: DESCRIPCIÓN DE UN CASO**

N.E. Larocca González, N. Santiso Torreiro, P. Villamarín López, S. García Mayo, F. Fernández Rodríguez.

*Hospital de La Coruña, La Coruña.*

**Introducción:** Las estatinas son fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que interviene en la síntesis del colesterol, siendo la opción más utilizada para el tratamiento de la hiperlipidemia. A pesar de ser seguras y bien toleradas, se han reportado efectos adversos relacionados con su uso prolongado, siendo los trastornos musculares los más frecuentes y que incluyen: las mialgias, las miositis, la rabdomiolisis y las miopatías autoinmunes.

**Exposición del caso:** Interconsulta al Laboratorio: Debilidad muscular proximal con limitación para las actividades básicas de la vida diaria.

**Datos Clínicos:** Mujer de 57 años años con antecedente de hipercolesterolemia, en tratamiento con atorvastatina durante 4 años. Desde hace 2 meses presenta mialgias y debilidad muscular progresiva. Se indica la realización de hematología y bioquímica sanguínea encontrándose los siguientes resultados:

#### **Datos de Laboratorio:**

**Hemograma:** Serie roja normal. Plaquetas:  $297 \times 10^9/L$  (130-450), Leucocitos:  $11,27 \times 10^9/L$  (4-11,5), Linfocitos: 12,9% (19-45), Monocitos: 4,3% (3,4-12), Neutrófilos: 81,4% (40-74), Eosinófilos: 0,2% (0-7), Basófilos: 0,2% (0-1,5), LUC: 1% (0-5). VSG 1ª hora: 27 mm (1- 20).

**Bioquímica:** Glucosa: 68 mg/dl (70-110), Urea: 36 mg/dl (10-50), Creatinina: 0,33 mg/dl (0,55-1,02), Iones normales. Bilirrubina Total: 0,45 mg/dl (0,2-1), GOT(AST): 226 U/L (5-40), GPT(ALT): 348 U/L (5-40), CPK: 8438 U/L (34-145), Aldolasa: 88,6 U/L (0,1-7,6). GGT: 13 U/L (5-36), Fosfatasa Alcalina: 67 U/L (40-116), PCR: negativa.

**Serologías virales:** negativas para hepatitis A, B y C.

**Proteinograma** sin alteraciones significativas.

**Electromiograma:** se observan datos de miopatía difusa y signos de miositis de grado medio.

**Biopsia de músculo deltoides izquierdo:** se observan abundantes fibras regenerativas y aisladas fibras necróticas e infiltrados inflamatorios linfocitarios de predominio perimisial y perivascular.

Imunohistoquímica: infiltrados inflamatorios constituidos por macrófagos y linfocitos CD4.

**Inmunofluorescencia indirecta en triple tejido:** patrón de hepatocitos aislados sugestivo de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa.

**Anticuerpos antinucleares:** negativos.

**Anticuerpos anti-HMG CoA reductasa en suero:** positivos.

**Informe de Laboratorio:** Alteración de la función hepática, con elevación importante de las enzimas musculares y positividad de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa compatibles con miopatía secundaria a estatinas.

**Diagnóstico Diferencial:** Debe realizarse con otras patologías autoinmunes como la dermatomiositis, la miositis por cuerpos de inclusión y otras miopatías inflamatorias aquí descartadas con las pruebas analíticas.

**Diagnóstico final:** 1- Miopatía autoinmune asociada a estatinas.

**Evolución:** Buena evolución tras retirada del fármaco responsable y tratamiento con prednisona, gammaglobulina intravenosa y micofenolato, normalizándose las pruebas hepáticas y las enzimas musculares. Es seguida en consultas externas permaneciendo asintomática.

**Discusión:** La Miopatía autoinmune inducida por estatinas es una complicación rara secundaria a la ingesta de estatinas caracterizada por debilidad muscular proximal de las extremidades con elevación de la creatinquinasa, anticuerpos anti HMG-CoA reductasa y necrosis de miocitos con infiltración de macrófagos. Su mecanismo patogénico se desconoce, pero es frecuente en individuos con el alelo DRB1\*1101. Su unión con la HMG-CoA-reductasa puede generar epítopes que inducen una respuesta autoinmunitaria. Pocos pacientes responden exclusivamente a la suspensión de la estatina y la mayoría requiere tratamiento con inmunomoduladores. Las pruebas de laboratorio han permitido el diagnóstico diferencial de la entidad y el seguimiento evolutivo de la paciente con normalización de la función hepática y de las enzimas musculares.

#### Bibliografía:

- Martins A. Debilidad muscular proximal progresiva de inicio subagudo en un paciente anciano: descripción de un caso. Rev Neurol 2023;76:31-34.
- Mammen AL. Statin-associated autoinmune myopathy. N Engl J Med 2016;374:664-669.
- Alfrevic A. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. Clin Pharmacol Ther 2014;96:470-6.

## 049

### MIOPATIAS POR TRATAMIENTO CON ESTATINAS.- ¿FÁRMACOS SEGUROS?

F.J. Ruiz Cosano, B. Heredia Galvez, S.M. Lorenzo Hernandez, M. García Torres, M.S. Gilarranz Suarez, J. Luaces Puente, M.A. Illán Gambín, R. Caro Narros.

Hospital General, Segovia.

**Introducción:** Las estatinas son de los fármacos más prescritos en la población puesto que son hipolipemiantes de primera elección en prevención de riesgo cardiovascular en pacientes con alteración del perfil lipídico. Son fármacos seguros, pero presentan algunos efectos adversos dosis dependientes y se manifiesta con daño musculoesquelético, ocasionando miositis necrotizante autoinmune.

**Exposición del caso:** Se presenta dos casos de pacientes que ingresan con sintomatología/pruebas similares: Resonancia Magnética (RM) y/o Electromiografía (EM) y analítica completa.

Paciente 1: Debilidad/fragilidad muscular (caídas frecuentes), mialgias en gemelos con polineuropatía sensitivo motora y disminución de fuerza en brazos. EM: Miopatía inflamatoria, poliomyositis alto componente necrótico. No datos de RM

Paciente 2: Debilidad muscular de miembros inferiores (caídas ocasionales), disminución de fuerza generalizada. RM: sugiere cuadro incipiente de miositis. EM: Sin signos de afectación neurógena de nervios motores.

Los datos analíticos se presentan en la siguiente tabla:

		Rango normal	Pac. 1	Pac. 2
<b>Bioquímica</b>	AST/GOT	5-34 U/L	127	92
	ALT/GPT	10-55 U/L	163	39
	LDH	125-200 U/L	825	486
	CK	0-165 U/L	3860	4162
	ALDOLASA	<7,6 U/L		>27,4
<b>Inmunología</b>	ANA (Elisa)		Negativo	Negativo
	IFI Hep2 patrón		Negativo	Negativo
	IFI Hep2 título		-	-
	ANCA		Negativo	Negativo
	Triple Tejido		Negativo	ASMA +
	Blot Hepatitis		-	F-Actina +
	Blot Miositis		Negativo	Negativo
	Ac Anti HMG-CoA reductasa	<1,0 índice	3,20	2,56

\* Blot myositis Euroinmune: Ro-52, OJ, EJ, PL7, PL12, SRP, Jo-1, PMScl75, PMScl100, Ku, SAE1, NXP2, MDA5, TIF1 $\gamma$ , Mi-2 $\alpha$ , Mi-2 $\beta$   
\* Blot Hepático Palex: M2 proteínas, Antígeno poro nuclear gp210, Ag de cuerpo nuclear Sp100, LKM-1, LC1 (proteína hepática citosol 1, SLA/LP, tropomiosina: alpha-actinina, F-actina).

ANA: Cribado Anticuerpos anticelulares (Elisa). ANCA: IFI Ac antineutrófilos. ASMA: Ac anti musculo liso.

**Discusión:** Las miopatías necrosantes inmunomediadas más frecuentes incluyen la miositis relacionada con el anticuerpo contra la partícula de reconocimiento de señal (SRP) y la miositis inducida por estatinas, que presentan positividad para **Ac Anti HMG-CoA reductasa**. Los pacientes cumplen los criterios de las miopatías por uso

de estatinas: positividad de anticuerpos contra enzima HMG-Coa reductasa, elevación de enzimas derivadas de la destrucción muscular. Inmunológicamente no presentan positividad de ANA ni positividad para blot específico de miositis. Uno de ellos presenta positividad débil para ASMA, confirmado en blot específico (F-Actina +). Diversos grupos de investigación han estudiado esta patología (Prieto Peña, col.). Incluso identificado polimorfismos de enzimas de metabolización/distribución/eliminación de este fármaco, como el rs4149056 C, alelo gen SLCO1B1, observando en varios pacientes la potenciación de efectos adversos cuando el SNP está presente.

**Conclusión:** Las estatinas son considerados fármacos muy seguros, pero deberíamos tener en cuenta alguna de sus reacciones adversas (RAM). Entre las RAM más graves se incluye la miopatía necrotizante severa identificada por la presencia de AC anti HMG-Coa reductasa.

Por otro lado, la presencia del SNP rs4149056 C alelo gen SLCO1B1, puede ser una de las causas de estas miopatías. Por ello el estudio de este polimorfismo en pacientes y familiares que presentan esta patología, podría evitar estas miopatías y así dirigir las terapias de manera personalizada, al igual que hoy en día se hace con algunos fármacos.

#### Bibliografía:

- ¿ESTATINAS EN MAYORES DE 75 AÑOS? Marco Tejón. Muñoz Carreras. Gerencias de Atención Integrada de Guadalajara<sup>1</sup> y de Alcázar de San Juan. Boletín fármaco terapéutico de Castilla La Mancha.
- Miositis necrotizante autoinmune y dermatomiositis por estatinas: un diagnóstico diferencial complejo. Enrique Mira-Bleda<sup>1</sup>, Bartolomé García-Pérez<sup>1</sup>, Ana Azahara García-Ortega<sup>2</sup>, Vladimir Salazar-Rosa<sup>1</sup>, Enrique Bernal-Morell<sup>3</sup>, Laura Barona-García<sup>4</sup> 1.
- Epidemiological and genetic features of anti-3hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase necrotizing myopathy: Single-center experience and literature review. Diana Prieto-Peña<sup>a</sup>, Javier Ocejo-Vinyals<sup>c</sup>, Joel Mazariegos-Cano<sup>d</sup>, Ana Pelayo-Negro<sup>e</sup>, Sara Remuzgo-Martínez<sup>b</sup>, Fernanda Genre<sup>b</sup>, Alicia García-Dorta<sup>f</sup>, Mónica Renuncio-García<sup>c</sup>, Víctor Martínez-Taboada<sup>a,g</sup>, García-Ibarbia<sup>d</sup>, Sánchez-Martín<sup>a,b</sup>, López-Hoyos<sup>c</sup>, Ricardo Blanco, MA. González-Gay<sup>a,b,g,h</sup>, JL. Hernández.

## 050

### MONITORIZACIÓN DE USTEKINUMAB: RANGO DE CONTROL TERAPÉUTICO PARA TÉCNICA CLIA (QUIMIOLUMINISCENCIA)

A. Romero Gómez, M.S. Pacheco Delgado, N. González Pereira, C. Sánchez Hernández, I. Molero Vilches, J. Granada León.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

**Introducción:** Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano contra la subunidad p40, que forma parte de las interleucinas IL-12 e IL-23. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activas de moderadas a graves en pacientes con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los tratamientos convencionales, incluidos los antagonistas del TNF-alfa (anti-TNF).

Vías de administración: **una primera dosis intravenosa**

(**inducción:** 260 - 520 mg, según el peso del paciente), y **posteriormente por vía subcutánea (mantenimiento:** 90 mg cada 12 semanas). La vía subcutánea proporciona más autonomía al paciente pero produce mayor inmunogenicidad. Los Anticuerpos anti-ustekinumab pueden aparecer en < 5% de los pacientes.

Para la cuantificación de niveles de ustekinumab y Ac. Antiustekinumab se utilizan diferentes métodos analíticos: ELISA, RIA, HSMA y, recientemente CLIA.

No hay establecido rangos terapéuticos para el método de quimioluminiscencia, ni están claramente establecidos según vía y dosis de administración. Por tanto, los resultados publicados no son apropiados para tomar decisiones terapéuticas.

**Objetivo:** Establecer la mediana y el rango intercuartílico de las determinaciones de **ustekinumab**, analizadas por método **CLIA**, durante el primer año de implantación del este nuevo método en nuestro centro.

**Métodos:** Se definieron 2 pruebas para la medición de los niveles de este fármaco: "**ustekinumab inducción**" y "**ustekinumab mantenimiento**".

Realizamos un estudio retrospectivo de los resultados obtenidos, extraídos en valle, durante el año 2022, de la prueba "ustekinumab mantenimiento", con un n= 103 determinaciones.

La determinación de la concentración del ustekinumab se realizó en el equipo i-Track (Palex) (ensayo de quimioluminiscencia a través de micropartículas magnéticas acopladas a anticuerpos de ustekinumab que reaccionan con éster de acridinio).

**Resultados:** Los resultados no siguen una distribución normal.

Parámetro	Resultado
Mediana	1,5 µg/mL
Límite inferior	0,1 µg/mL
Límite superior	7,56 µg/mL
Percentil 5	0,38 µg/mL
Percentil 25	0,83 µg/mL
Percentil 75	2,42 µg/mL
Percentil 95	4,45 µg/mL
Desviación estándar	1,33 µg/mL

Observamos una mediana de **1,5 µg/mL** con un percentil 5: **0.38 µg/mL** y un percentil 95: **4.45 µg/mL**.

**Conclusión:** Observamos que tanto **la mediana como el rango intercuartílico son bastantes más bajo que el que se tenía de referencia para optimizar las dosis.**

Dentro de los artículos más utilizados (Battat y col) se consideran concentraciones óptimas de ustekinumab > 4,5 µg/ml, pero son resultados no medidos con técnica CLIA. conducted a prospective study in 62 patients with refractory Crohn's disease, which demonstrated a relationship between serum C-reactive protein and endoscopic improvement with trough concentrations of ustekinumab > 4.5 µg / ml at week 26 or more (94).

Sin embargo, en nuestro centro observamos que las concentraciones obtenidas, **por método CLIA, son sensiblemente más bajas**, en el contexto de pacientes con buen control de la enfermedad.

Por lo tanto, el beneficio de la monitorización de este fármaco y su anticuerpo, requiere establecer un rango terapéutico óptimo, teniendo en cuenta el método analítico y

la vía de administración (dosis de inducción o mantenimiento).

#### Bibliografía:

- Battat R et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. (2017) 15:1427–34.e2.
- Gisbert. J.P., Chaparro. M . Ustekinumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Gastroenterol Hepatol. 2017; 40(10):688-698.
- Olmedo. RV. ¿Es posible la individualización del tratamiento biológico en la enfermedad inflamatoria intestinal?. RAPD Online Vol.45. N°1 Enero-Febrero 2022.

## 051

### NEUROLUPUS: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

A. Hachmaoui Ridaoui, I.M. Cámara Bravo, G. Orantes Maroto.

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

**Introducción:** El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y de etiología desconocida, que cursa con periodos de actividad seguido de períodos de remisión.

Las afectaciones a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y/o el Sistema Nervioso Periférico (SNP) representan el mayor desafío terapéutico, ya que engloba una gran variedad de manifestaciones neurológicas, entre la que destaca el lupus neuropsiquiátrico o neurolupus (NSPLE).

En la patogénesis del neurolupus se distinguen dos mecanismos:

- Vascular no inflamatorio: Mediado por anticuerpos antifosfolípidos, generando trombosis e isquemia cerebral.
- Autoinmune inflamatorio: Producido por anticuerpos anti-ribosomal-P y/o anti-N-metil-D-aspartato (NMDA). Sus concentraciones se encuentran elevadas en LCR tras atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) disfuncional de forma pasiva, que ha sido permeabilizada previamente por diversos factores como el depósito de inmunocomplejos inmunes o citocinas.

**Exposición del caso:** Varón de 40 años diagnosticado de LES en tratamiento, que acude a Urgencias por cuadro constitucional. Se realiza TAC urgente, donde se observan infiltrados pulmonares y granulomas a nivel hepático y esplénico. Las pruebas analíticas destacaron la presencia de *Micobacter Xenopi* y Citomegalovirus en muestras de esputo y lavado broncoalveolar. Se trata al paciente con ceftriaxona e isoniazida.

Semanas después, el paciente desarrolla trastornos del lenguaje, bradilalia, alucinaciones y agresividad. Se realiza TAC craneal urgente descartando hemorragia intracraneal y se solicitan determinadas pruebas bioquímicas. Los resultados fueron anticuerpos ANA+, DNA+ (696 UI/mL), consumo de C3 (31mg/dL) y C4 (4 mg/dL), anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, anti-Beta-2-glicoproteína negativos, anti-Ribosomal-P negativo, incremento hipergamma policlonal en fracción gamma (IgA (399 mg/dL), IgG (2880 mg/dL)).

Se realizó punción lumbar solicitándose el recuento celular, bandas oligoclonales y diversos anticuerpos (NMDA, GABA, AMPA, DPPX, CASPR2, LGI1), obteniéndose resultados negativos. En las analíticas posteriores realizadas se observó el incremento de los niveles de anti-DNA en sangre periférica, siendo 1354 UI/mL el valor más elevado obtenido.

Posteriormente, se determinó el valor de IgG en LCR (14,10 mg/dL), el cociente Q albúmina ( $16,88 \cdot 10^3$ ) y los anti-DNA en LCR (7,2 UI/mL). Los resultados obtenidos demostraron un incremento de la permeabilidad de la BHE y una elevada concentración de IgG en LCR, por lo que, se consideró la presencia de Ac anti-DNA en LCR a título elevado tras el paso de éstos de la BHE de forma pasiva.

Junto a estos resultados y el resto de las pruebas clínicas, el paciente fue diagnosticado de neurolupus, cuyo origen fueron las distintas infecciones aisladas en el paciente junto a su enfermedad de base, que generaron la alteración de la permeabilidad de la BHE desencadenado el traspaso de los anti-DNA desde sangre periférica hacia el LCR. El tratamiento instaurado fue ciclofosfamida, permitiendo en la actualidad la reducción de los niveles de anti-DNA y mejorando su sintomatología.

**Conclusión:** En la actualidad, no existe un marcador específico y objetivo para el diagnóstico de esta patología, por ello, el diagnóstico es de exclusión, sobre todo, en patologías infecciosas a nivel del SNC.

La aportación de los resultados analíticos fueron claves en el rápido diagnóstico del paciente, por ello, hay que destacar el gran papel del laboratorio clínico.

## 052

### OPTIMIZACIÓN DE SOLICITUDES DE ESTUDIOS DE AUTOANTICUERPOS. ¿TU PETICIÓN ESTA JUSTIFICADA?

G. Caler Rodriguez, I. Moreno Palacios, A. Oliva Sanchez, C. Rabanal Alvarez, V. Herrera Montoro, I. Gonzalez Garcia, B. Braojos Del Cerro.

*Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.*

**Introducción:** La detección de autoanticuerpos se ha convertido en una herramienta importante para el diagnóstico de enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, existe una preocupación en cuanto a la cantidad creciente de solicitudes que llegan al laboratorio, especialmente porque estos estudios han de ser dirigidos y siempre bajo sospecha clara de determinadas enfermedades específicas. Esto nos ha llevado a realizar un análisis para valorar la utilidad de estos estudios y el estado actual de las solicitudes que recibimos, con el fin de poner en marcha medidas de corrección de esta tendencia.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar las solicitudes de estudios de autoanticuerpos en el diagnóstico de enfermedades autoinmunitarias, determinando si las solicitudes se realizan de manera adecuada y filtrando solo a pacientes que lo necesitan.

**Material y Método:** Se examinaron las solicitudes de estudios de autoanticuerpos que fueron recibidas en nuestro laboratorio de diagnóstico a lo largo de un período de tres años. Se revisó la información médica disponible de determinados pacientes, incluyendo la indicación clínica para la solicitud del estudio de autoanticuerpos. Se realizó

un análisis estadístico con R Studio, para determinar la proporción de solicitudes nuevas, frente a estudios reiterados, el balance de positivos y solicitudes rechazadas, así como el grado de discrepancia entre estudios sucesivos del mismo paciente.

**Resultados:** Se recibieron aproximadamente 17000 solicitudes de estudios de autoanticuerpos durante el período de tres años. De estas solicitudes, el 24% fueron estudios de monitorización anuales. Un 19% de las solicitudes fueron denegadas de acuerdo con las recomendaciones internacionales. Un 16% de los resultados fueron positivos.

Al analizar las discrepancias en resultados sucesivos de cada paciente, encontramos que un 95% de los resultados fueron consistentes con la clasificación, mientras que un 4.3% presentaron resultados discrepantes entre negativo y positivo débil. Por último, un 0.7% de los datos presentaron discrepancias importantes de más de un título.

**Conclusión:** Al estudiar el porcentaje de positividad, encontramos que los resultados obtenidos son similares al observado en la población general. Esto nos hace pensar que no existe un cribado inicial en las peticiones de estudios de anticuerpos, en contraposición a lo recomendado por las guías clínicas, que recomiendan la solicitud del estudio solo ante una sospecha clara de enfermedad reumática.

Al observar el ratio entre consultas nuevas y sucesivas, vemos que un aproximadamente un tercio de las consultas son consultas reiteradas de monitorización. Esto entra en desacuerdo con las recomendaciones de las guías de manejo de ANA, que recomiendan solo la monitorización cuando existan cambios clínicos relevantes.

Por último, al evaluar las discrepancias observadas en las determinaciones sucesivas, encontramos que en su mayoría no existen discrepancias, o son variaciones de causa metodológica sin relevancia clínica. Encontramos también que 0.7% de los pacientes presentan variaciones importantes, de más de un título, sin embargo, esto concuerda con la literatura, que estima que cerca de un 1% de los pacientes pueden producir seroconversiones posteriores al inicio de los síntomas, sin embargo, no podemos descartar que estas discrepancias puedan deberse parcialmente a errores metodológicos.

#### **Bibliografía:**

- Von Mühlen C., How to report the antinuclear antibodies (anti cell antibodies) test on HEp 2 cells: guidelines from the ICAP initiative, *Inmuno Res*, 2021 Dec;69(6):594-608
- Damoiseaux, J. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective, *Ann Rheum Dis*, 2019 Jul;78(7):879-889

#### **053**

### **PATRÓN AC-22 GRANULAR POLAR EN PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA**

I. Lebrede Álvarez, J.A. Castellano Del Toro, A.M. Vallejo Alonso, R.D. Pérez Jiménez, R. Mosquera Paz, J.L. Pérez Cobo.

*Hospital General de Fuerteventura, Puerto del Rosario.*

**Introducción:** Las enfermedades autoinmunes son condiciones crónicas incapacitantes que pueden

manifestarse en cualquier momento de la vida. En su mayoría son enfermedades sistémicas, con graves consecuencias, pudiendo llegar a ser fatales. La evaluación de autoanticuerpos ha sido clave en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes. Se han informado anticuerpos anti-Golgi (AAG) en un pequeño número de pacientes con una variedad de patologías como el síndrome de Sjogren, el lupus eritematoso y la artritis reumatoide. Sin embargo, no hay consenso sobre si es específico o no para las enfermedades reumáticas. Presentamos el caso de un paciente con enfermedad renal terminal de etiología desconocida, hepatopatía crónica e hiperpigmentación cutánea, con detección de AGA positivos.

**Exposición del caso:** Paciente varón de 35 años con enfermedad renal terminal de etiología desconocida en el que se detecta hipertensión portal, confirmando ecográficamente signos de hepatopatía crónica de causa no filiada. Acude nuevamente al hospital, donde es ingresado por hiperpigmentación cutánea y síndrome constitucional. Entre los antecedentes patológicos familiares se recoge: madre con Glomerulonefritis Focal y Segmentaria, hermana con Nefropatía IgA. Exámenes complementarios: Creatinina sérica: 5,5 mg/dL. Proteinuria en rango nefrótico. Serología de Hepatitis B: Anti-AgHBs positivo (paciente vacunado). Serologías de hepatitis C y VIH fueron negativas. EBV-IgG y CMV-IgG positivo. Estudio genético de Hemocromatosis: mutación C282Y no detectada, mutación H63D detectada en estado heterocigoto. Ceruloplasmina 31mg/dL. Cobre en orina: 29 µg/24h. Perfil hormonal: Prueba de estimulación con ACTH: Cortisol basal: 8,50 mcg/dL, Cortisol 60': 10 mcg/dL. TSH indetectable. Anticuerpos anti-receptor de TSH: 19,40 mUI/mL. Mantoux negativo que descarta posible etiología infecciosa de insuficiencia suprarrenal. Se plantea como diagnóstico presuntivo hipertiroidismo e insuficiencia suprarrenal de probable etiología autoinmune. Se realiza perfil de enfermedades autoinmunes resultando: ANA Elisa positivo, IFI positivo 1/320, AAGs: patrón citoplasmático granular polar parecido al aparato de Golgi. El paciente se encuentra pendiente de someterse a estudio genético de enfermedades autoinmunes.

**Discusión:** Describimos un paciente adulto con enfermedad sistémica que parece tener un origen autoinmune. Se pudieron descartar causas secundarias por anamnesis y múltiples estudios diagnósticos. La presencia de anticuerpos anti-Golgi en este contexto sugiere un proceso autoinmune no diferenciado como mecanismo subyacente de la enfermedad, más que una condición reumática específica. Este hallazgo concuerda con lo reportado previamente en la literatura. Se precisan de más estudios para confirmar la etiología autoinmune.

#### **Bibliografía:**

1. Fritzler MJ, Etherington J, Sokolu, C, et al. Antibodies from patients with autoimmune disease react with a cytoplasmic antigen in the Golgi apparatus. *J Immunol* 1984;132:2904-8.
2. Vermeersch P, Van den Bergh K, Blockmans D, et al. Anti-Golgi autoantibodies are not clinically associated with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:234-5.

054

**POLINEUROPATÍA: APORTACIÓN DEL LABORATORIO CLÍNICO**

M. Jiménez Barragán, C. González Rodríguez, I. Olivas Martínez, I. Almazo Guerrero, R. Galván Toribio, C. Rodríguez Chacón, A.I. Allo Lois, A. León Justel.

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

**Introducción:** Las polineuropatías son, a menudo, entidades clínicas difíciles de abordar.

Para su manejo, habitualmente, se hace necesaria la actuación conjunta de diferentes especialistas, entre los que destacan los especialistas de Laboratorio Clínico.

**Exposición del caso:** Hombre de 43 años con antecedente de gastroenteritis aguda (GEA) por *Campylobacter jejuni* que reconsulta en el Servicio de Urgencias del hospital por alteración sensitiva y debilidad subaguda en miembros inferiores y superiores, aunque, como se aprecia en la exploración, con reflejos osteotendinosos (ROT) normales.

Se decide ingreso en planta de hospitalización para estudio etiológico, realizándose las siguientes pruebas: tomografía computarizada (TC) craneal, electromiograma (EMG), estudio bioquímico, microbiológico e inmunológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) y análisis de sangre, que incluye estudio de autoinmunidad.

La TC resulta normal, pero el EMG no descarta un proceso polineuropático agudo, motivo por el cual se realiza resonancia magnética (RM) lumbo-cervical con contraste.

En cuanto al análisis bioquímico del LCR, se objetiva disociación albuminocitológica [elevación de la proteinorraquia (54,6 mg/dL; 14,0-45,0) y recuento de células normal].

El estudio microbiológico del LCR es negativo, pero no se recibe muestra para las determinaciones serológicas solicitadas en sangre.

El análisis de sangre básico (hematimetría, bioquímica y coagulación generales) resulta normal, mientras que el estudio de autoinmunidad revela la presencia de Ac Inmunoglobulina G (IgG) anti-gangliósido GD1a con intensidad positiva fuerte, en sangre y en LCR.

La determinación de Ac anti-gangliósidos IgG e IgM se realiza en nuestro centro mediante *immunoblot* (Generic Assays GmbH, Dahlewitz, Germany), empleando tiras reactivas con fracciones de gangliósidos purificados como sustrato. Si están presentes, los autoanticuerpos se unen a su antígeno específico y, después, son detectados por colorimetría mediante reacción con un anticuerpo secundario acoplado a una enzima. Las tiras son analizadas manualmente; siendo la intensidad del color proporcional a la concentración de anticuerpo específico en la muestra.

Finalmente, la RM manifestó hallazgos compatibles con polirradiculoneuropatía tipo síndrome de Guillain-Barré (SGB).

**Discusión:** El SGB cursa con parálisis flácida o debilidad muscular de instauración aguda, arrefléxica, simétrica, generalmente ascendente, con o sin trastornos sensitivos y acompañada, habitualmente, de disminución o ausencia de ROT.

Se han descrito distintas variantes cuya etiología se desconoce exactamente, pero en algunos casos, existen mecanismos autoinmunes implicados (Ac anti-gangliósidos) y 2/3 de los casos están precedidos por una infección aguda

reciente, especialmente provocada por *Campylobacter jejuni*.

Así pues, el SGB puede originarse por una respuesta inmunológica cruzada ante gangliósidos presentes en agentes infecciosos y estructuras del tejido nervioso del huésped. Ello conlleva pérdida de mielina y, en consecuencia, bloqueo, en menor o mayor grado, de la conducción nerviosa.

En el caso de este paciente, a pesar de presentar ROT normales, el análisis del LCR y del estudio de autoinmunidad, junto con el antecedente reciente de GEA por *Campylobacter jejuni*, orientan el diagnóstico hacia el SGB.

Por lo tanto, se pone de manifiesto el papel del Laboratorio Clínico en el diagnóstico de estas patologías y la importancia de la coordinación entre diferentes especialistas para conseguir un diagnóstico correcto y un manejo adecuado del paciente.

055

**PRESENCIA DE ALELO HLA-DQA1\*05 Y SU PAPEL EN LA INMUNOGENICIDAD A FÁRMACOS ANTI-TNFA**

A. Cumplido Portillo, M. Bernal Morillo, A. Esquerda Serrano, A. Blanquero Porras, L. Fraile García, M. Font Font, S.C. Pico Fornies, M. Ibarz Escuer.

*Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.*

**Introducción:** Los fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$  como Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico, y Adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano, son una línea importante en el tratamiento de muchas enfermedades inmunomediadas. Sin embargo, su administración continuada puede conducir a la generación de anticuerpos anti-TNF $\alpha$  y, en consecuencia, al fracaso de la terapia.

Estudios previos informaron una asociación significativa entre la terapia anti-TNF $\alpha$  y los portadores del alelo HLA-DQA1\*05. Esta asociación ha demostrado una mayor predisposición a la inmunogenicidad, especialmente en pacientes en terapia con Infliximab.

**Objetivos:** El estudio se centró en determinar la prevalencia del alelo HLA-DQA1\*05 en nuestra población, así como determinar la relación entre la presencia de dicho alelo con una mayor inmunogenicidad frente a los fármacos anti-TNF $\alpha$ , ya que la identificación de estos pacientes podría influir en la elección del tratamiento anti-TNF $\alpha$ .

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y observacional para determinar la prevalencia del haplotipo HLA-DQA1\*05 en pacientes en tratamiento con anti-TNF $\alpha$  en nuestro centro durante un periodo de 25 meses. La determinación de fármacos biológicos (Infliximab y Adalimumab) se realizó por electroquimioluminiscencia (IDS i10) y la tipificación HLA-DQ por el equipo INNO-LIPA (Fujirebio).

**Resultados:** 52 de 255 pacientes en tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$  (20,4%) tenían haplotipado el HLA-DQ. Los resultados obtenidos mostraron que 29 (55,77%) de los haplotipos realizados eran portadores del alelo HLA-DQA1\*05. De estos, solo tres presentaban anticuerpos anti-TNF $\alpha$  (uno frente Infliximab y dos frente Adalimumab) y otros ocho mostraron falta de respuesta al tratamiento, por lo que se les intensificó la dosis o bien se redujo el intervalo de tiempo entre las administraciones del fármaco, pero no llegaron a mostrar mejoría clínica. Dentro



de los haplotipos HLA-DQA1\*05 estudiados, siete de los pacientes portadores informaron reacciones adversas, como fatiga o reacciones infusionales. Además, cuatro de ellos cambiaron de fármaco biológico manteniendo la misma diana terapéutica (switch-in), dos cambiaron de diana terapéutica (switch-out) a ustekinumab/vedolizumab, y once agregaron un inmunomodulador a su tratamiento, mostrando una mejoría en la respuesta clínica.

**Conclusión:** La prevalencia del alelo HLA-DQA1\*05 suele ser alta en nuestra población (el 40% de los europeos son portadores según estudios recientes). Debido al bajo número de muestras, no podemos concluir que exista una relación entre la presencia de HLA-DQA1\*05 y la generación de anticuerpos anti-TNF $\alpha$ . Sin embargo, destacar la importancia de identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de inmunogenicidad, ya que esto podría influir en la elección del tratamiento anti-TNF $\alpha$  y el uso de estrategias preventivas como la terapia combinada con inmunomoduladores que pueden reducir el riesgo de inmunogenicidad.

#### Bibliografía:

- Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1\*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 00: 1-8.
- Sazonovs, A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1\*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (1): 189-199.
- Bodini G, Demarzo MG, Saracco M, Coppo C, De Maria C, Baldissarro I, et al. High anti-TNF alfa drugs trough levels are not associated with the occurrence of adverse events in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54 (10): 1220-1225.

056

### PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI CÉLULAS PARIETALES, MÁS ALLÁ DE LA GASTRITIS AUTOINMUNE

A. Pozo-Giráldez, J. Pérez-Griera, R. Murria-Estal, A. Lópe-Martínez, A. Hervás-Romero, H. López-Escribano, A. Carratalá-Calvo, E. Rodríguez-Borja

*Hospital Clínico Universitario, Valencia.*

**Introducción:** La gastritis autoinmune (GAI) es un trastorno inflamatorio crónico y no autolimitado que afecta a la mucosa oxíntica (ácido secretora) conduciendo a una atrofia progresiva. Una interacción compleja de autoanticuerpos contra la bomba de protones de la célula parietal y células T sensibilizadas destruyen progresivamente las células parietales, mientras que los autoanticuerpos contra el factor intrínseco impiden la absorción de vitamina B12. La deficiencia resultante se manifiesta con anemia megaloblástica y signos neurológicos sistémicos. Por razones similares, existe una superposición aún desconocida con la infección por H. Pylori.

La identificación de H + / K + ATPasa como autoantígeno ha llevado a la detección de anticuerpos contra células parietales (PCA) mediante ELISA. Sin embargo, los estudios muestran resultados discrepantes. Los niveles

de PCA en pacientes con GAI no se correlacionaron con la atrofia. En otros estudios, se encontraron PCA en el 10,3% de los donantes sanos y también en individuos con otras enfermedades autoinmunes o con gastritis atrófica multicausal.

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de PCA en pacientes con GAI confirmada tras biopsia. Analizar retrospectivamente la relación entre la presencia de gastritis autoinmune y otras causas de gastritis no autoinmunes.

**Máterial y método:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo desde febrero hasta agosto de 2022. El análisis se realizó en pacientes con sospecha de gastritis a los que se realizó ELISA PCA (Euroimmun Diagnostics) y confirmación mediante prueba histopatológica (gold standard).

**Resultados:** Los resultados del estudio incluyeron a 64 pacientes con sospecha de gastritis atrófica, el 61% (39) de los pacientes tuvieron un diagnóstico positivo en la biopsia. 14 pacientes (36%) fueron positivos para anticuerpos contra células parietales (PCA). Entre los pacientes con PCA- y biopsia positiva, 9 tenían infección por H. pylori, 3 cáncer de estómago y 2 enfermedad inflamatoria del intestino. Por otra parte, 2 pacientes con PCA+ y biopsia negativa estaban en tratamiento con anticuerpos monoclonales para la artritis reumatoide. Test PCA: Sensibilidad 36% (IC95% 23-52%), especificidad 80% (IC95% 61-92%), FP 20%, FN 64%.

**Conclusión:** Nuestro estudio mostró una prevalencia, sensibilidad y especificidad muy similar a otros estudios actuales. La presencia de PCA apoya el diagnóstico de GAI, pero no es exacta. Aunque nuestros conocimientos sobre los mecanismos patogénicos de la GAI siguen siendo limitados, la presencia de PCA en ausencia de atrofia podría deberse a una superposición de comorbilidades autoinmunes o al tratamiento con anticuerpos monoclonales. De manera similar, la atrofia gástrica en ausencia de PCA podría ser causada por otros factores, como el uso de medicamentos, infección por H. pylori o cáncer gástrico.

#### Bibliografía:

- Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, De Block C, Hershko C, Di Sabatino A. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jul 9;6(1):56.
- Lenti MV, Miceli E, Cococcia S, Klersy C, Staiani M, Guglielmi F, Giuffrida P, Vanoli A, Luinetti O, De Grazia F, Di Stefano M, Corazza GR, Di Sabatino A. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019.
- Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* 2019.

057

### PREVALENCIA DE ANTICUERPOS NO RHD EN NUESTRA POBLACIÓN ATENDIDA

A.O. Natali, L. Saiz Sierra, A. Velez D Mendizabal Arregui, P. Tejerina Fontañá, M. Serrando Querol, F.X. Queralt Moles, M. Torralba Calero, A. Marull Arnall.

*Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona.*

**Introducción:** La enfermedad hemolítica autoinmune del recién nacido (EHRN), es causada por la destrucción de los glóbulos rojos (GR) del recién nacido o feto por los

anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) materna. Estos anticuerpos se producen cuando un antígeno del GR no expresado en la madre accede a la circulación materna, ya sea de un feto en gestación o de otra fuente exógena.

La EHRN debida a aloanticuerpos maternos suele ser leve, pero puede ocurrir EHRN grave.

La prevalencia de los aloanticuerpos contra antígenos de los GR no RhD se observan en aproximadamente 1,5 a 2,5 por ciento de los embarazos. Además de RhD, los antígenos más comúnmente implicados en la EHRN son K, c y E.

En estudio prospectivo que incluyó más de 300.000 embarazos consecutivos, el cribado del primer trimestre reveló un aloanticuerpo contra un antígeno distinto de RhD en 1002 participantes (1% aprox.). Los más comunes fueron anti-E, anti-K y anti-c.

En el este de Asia, la frecuencia relativa de HDFN no RhD es más alta porque la proporción de individuos RhD negativos en la población es especialmente baja.

El test de laboratorio que permite detectar la presencia de estos anticuerpos es la inmunoglobulina indirecta (AGI). El estudio de anticuerpos irregulares en todas las gestantes independientemente de su grupo permite detectar otros anticuerpos además del anti-D que pueden producir EHRN.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de los tipos de anticuerpos diferentes a anti D presentes en nuestra población (provincia de.....) desde el 2021 hasta el presente en comparación con la observada en las guías clínicas (1.5-2%).

**Material y métodos:** Se ha diseñado un estudio retrospectivo que incluyen los datos del 2021 hasta el presente de las embarazadas ala que por rutina se realiza la el screening para AGI. En el laboratorio se realiza la detección con el panel de 3 células ID-DiaCell I-II-III (Diamed Ibérica, BioRad). En los casos en que la determinación sea positiva, se amplía el estudio con el panel de 11 células ID-Dia Cell para conocer qué anticuerpo es el responsable de la inmunización centrándonos en especial en los no RhD.

**Resultados:** De las 5681 muestras analizadas de paciente embarazadas, 434 (7,6%) muestras fueron positivas en mujeres en edad fértil, de estas se descartaron 386 por ser positivas para el anti D (ya sea vacunación o no), 48 (0,84%) pacientes resultaron positivas para un AGI diferente al anti D de los cuales 6 eran anti Cw, 11 anti E, 18 anti M, 2 anti C, 1 anti Kpa, 7 anti Lea, 3 anti leb.

**Conclusión:** En nuestro entorno la proporción de aloanticuerpos no RhD de era ligeramente menor respecto a la bibliografía, 0,84% vs 1,5-2% respectivamente. Se deberían realizar estudios adicionales para valorar la probable causa de esta diferencia, como tipo de grupos sanguíneos prevalentes, etnia, criterios de cribado, etc.

#### Bibliografía:

- ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):e82-e90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002528. PMID: 29470342.
- UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-non-rhd-red-blood-cell-alloantibodies-during-pregnancy>

058

## PROCESO DIAGNÓSTICO DE LA ALFATRIPTAS-SEMIA HEREDITARIA (HAT)

R. Rodríguez López<sup>1</sup>, M. Pascal Capdevilla<sup>2</sup>, X. Galiana-Vallés<sup>1</sup>, R. Félix Toledo<sup>1</sup>, M. Alvario Martín<sup>1</sup>, C. Guzmán Luján<sup>1</sup>, O. Zomeño Alcalá<sup>1</sup>, M.D. De Las Marinas Álvarez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia; <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** Se acepta que la alfa-triptasemia (HaT; OMIM\* 191080) afecta alrededor del 6% de la población, con un patrón de herencia dominante aunque con expresividad variable. La gravedad de los síntomas clínicos se correlacionan con el genotipo-dosis del gen TPSAB1  $\alpha$  (una o dos copias adicionales de TPSAB1  $\alpha$  en el mismo alelo) desde BTS superiores a 8 ng/ml. El fenotipo, asociado a elevación de la triptasa sérica basal (BTS), genera enfermedad del mastocito u otras anomalías mieloides, anafilaxia por picadura de himenópteros y/o cuadros no filiadas de liberación de mediadores.

**Objetivo:** Identificar alelos deletéreos en línea germinal del gen TPSAB1  $\alpha$  que, junto a TPSB2, codifica las isoformas secretadas que miden los laboratorios clínicos.

**Material y métodos:** Genotipamos pacientes con nivel de BST igual o superior a 8 ng/mL: 109 con diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros, 49 con episodios no filiados de liberación de mediadores o anafilaxia idiopática, y 10 con diagnóstico de mastocitosis sistémica (MS) o activación mastocitaria (MACS). Previo consentimiento, extracción de ADN y cuantificación precisa del número de copias de TPSAB1 mediante genotipado alelo específico con droplet digital PCR (ddPCR).

**Resultados:** Entre los 49 pacientes con episodios no filiados de liberación de mediadores (19 con TSB >8 ng/ml) 1 paciente portó el genotipo causal 4 $\alpha$ :2 $\beta$ , 4 el 3 $\alpha$ :2 $\beta$  y 6 el 2 $\alpha$ :3 $\beta$ . 1 paciente portó el genotipo causal diferente 4 $\alpha$ :1 $\beta$ .

Entre los 109 pacientes alérgicos a veneno de himenópteros 2 pacientes portaron el genotipo causal 2 $\alpha$ :3 $\beta$ . 2 portaron los genotipos no causales diferentes 1 $\alpha$ :2 $\beta$  y 0 $\alpha$ :3 $\beta$ . 81 estaban monosensibilizados (74,3%) y 28 con doble/triple sensibilización (25,7%). 45 siguen ITA, 32 con un único alérgeno (71,1%) y 13 con doble ITA (28,9%); triptasemia >8 ng/ml en 20 pacientes (13 con ITA+ 4 pauta completada + 3 sin ITA). REMA <2 en 10 pacientes.

Entre los 10 pacientes con REMA igual o mayor a 2 (6 MS +4 cMACS) no se identificó ningún genotipo causal ni diferente.

**Conclusiones:** El genotipado del número de copias en los alelos del gen TPSAB1 debe incluirse en la evaluación clínica de los pacientes con BST superior a 8 ng/ml para descartar HaT, como rasgo genético que genera niveles elevados de triptasa sérica basal. La correlación genotipo-fenotipo asociando la dosis génica y el número de copias adicionales de TPSAB1  $\alpha$  aún no se ha definido. Actualmente (14/05/2023) ni el gen TPSAB1 ni la condición alfa triptasemia hereditaria están incluidos en la web de fenotipado exhaustivo Human Phenotype Ontology (<https://hpo.jax.org/app/>).

#### Bibliografía:

1. Jonathan J. L., Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018 August ; 38(3): 483–495. doi:10.1016/j.iac.2018.04.003.

2. Zama D, Hereditary Alpha Trypsinemia in Children: A Pediatric Case Series and a Brief Overview of Literature. *Front. Pediatr.*, 20 August 2021; Volume 9. doi.org/10.3389/fped.2021.716786

**059**

**PUESTA EN MARCHA Y EVALUACIÓN PRELIMINAR DE RATIOS SIGE-TIGE Y RIGE-SIGE PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS PERSONAS CON ALERGIA**

A. Romero Gómez, N. González Pereira, M.S. Pacheco Delgado, C. Sánchez Hernández, J. Granada León, N.C. Tirado Uyuni, I. Molero Vilches.

*Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.*

**Introducción:** El diagnóstico de un paciente alérgico (Dx) se basa en la historia clínica, pruebas diagnósticas in vivo (PIVV) (intraepidérmicas, intracutáneas, epicutáneas, etc.) e in vitro (PIVT): IgE total (tIgE), específica (sIgE) y recombinantes (rIgE). El Dx lo establece el alergólogo con la suma de ellas.

Actualmente, se propone el uso de ratios para mejorar la clasificación clínica. Ratio 1: relación sIgE-tIgE, ratio 2: relación rIgE-sIgE.

**Objetivo:** Puesta en marcha de las ratios y evaluación de su impacto en el diagnóstico de las personas alérgicas.

**Material y métodos:** La tIgE se realiza por inmunturbidimetría en el AU5800 (Beckman Coulter). Las sIgE y rIgE se miden mediante inmunofluoroenzaimunoensayo en el Phadia 250 (Thermo Fisher).

Se realizó el estudio comparativo de tIgE entre ambas metodologías no obteniéndose diferencias significativas, permitiendo el cálculo de ratios utilizando ambas técnicas.

Estudio retrospectivo de 20 pacientes con sospecha alérgica a frutos secos y/o nuez con PIVV Y PIVT (tIgE, sIgE: f256 Juglans spp y rIgE: f442 rJug r3) durante mayo de 2022.

Ratio 1: f256 Juglans spp/tIgE.

Ratio 2 f442 rJug r3/f256 Juglans spp.

**Resultado:** (ver tablas).

**Conclusión:** El calculo de ratios nos da información adicional de la sensibilización frente a un alérgeno, ayudando a la clasificación diagnóstica.

En el informe de laboratorio se debería incluir estas ratios.

Para la puesta en marcha es necesario crear reglas en el SIL para la ampliación de las pruebas que procedan.

**Bibliografía:**

- Pascal M, Moreno C, Dávila I, Tabar AI, Bartra J, Labrador M, Luengo O. Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (**INTEGRA**). *Clin Transl*

Categoría	Paciente	tIgE	sIgE	rIgE	Ratio1	Ratio2	PIVV	Dx
A	1	28,2	0,1	0,1	NP	NP	Negativa	NO
C	2	102,5	4,17	2,74	4,07	65,71	Negativa	ID
C	3	545,2	1,89	1,29	0,35	68,25	Negativa	SI
C	4	572	68,9	7,75	12,05	11,25	Negativa	SI
B	5	42,2	8,86	0,1	21,00	1,13	Positiva	SI
C	6	3130,1	0,13	ID	0,00	NC	Positiva	NO
A	7	263,4	0,1	0,1	NP	NP	Negativa	NO
B	8	919,1	100	0,1	10,88	0,10	Positiva	SI
B	9	415,9	6,82	7,37	1,64	108,06	Positiva	SI
B	10	1682,1	0,27	0,52	0,02	192,59	Positiva	ID
A	11	34,6	ID	0,1	NC	NC	Negativa	NO
B	12	3378,2	100	41,8	2,96	41,80	Positiva	SI
A	13	156,1	0,1	0,13	NP	NP	Negativa	NO
B	14	863,8	10,2	2,85	1,18	27,94	Positiva	SI
A	15	136,3	0,35	0,29	0,26	82,86	Negativa	SI
A	16	21,2	0,1	0,1	NP	NP	Negativa	NO
B	17	80,8	5,56	4,88	6,88	87,77	Positiva	SI
B	18	807,2	0,37	0,67	0,05	181,08	Positiva	SI
A	19	89,6	0,1	0,1	NP	NP	Negativa	NO
B	20	98,9	4,93	3,44	4,98	69,78	Positiva	SI

NC: no calculable; NP: no procede; ID: indeterminado.

Categorizamos los pacientes según pruebas:		
Categoría	PIVV	PIVT
A	Negativo	Negativo
B	Positivo	Positivo
C	Negativo	Positivo

**Categoría A:** el paciente 15 presenta una ratio 2 muy elevada que correlaciona con el diagnóstico.  
**Categoría B:** pacientes 10 y 18 presentan ratios 2 muy elevadas que ayudaría al diagnóstico. Paciente 5 y 8 pone en evidencia la necesidad de incorporar otros recombinantes (f441 rJug1).  
**Categoría C:** se evidencia que las ratios complementan el estudio.

Allergy. 2021 Aug;11(7):e12052.

- Wang W, Yin J. Is it worthy to take full-course immunotherapy for allergic rhinitis? About efficacy biomarker of allergen immunotherapy. *Scand J Immunol.* 2020 Jan;91(1):e12817.
- Chivato.T, Colás.C. Guía rápida para residentes de alergología. España: Luzán 5, S.A. de Ediciones. 2009.

## 060

### REVISIÓN DEL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO A PROPÓSITO DE UN CASO

A.C. Sopena Murillo, C.E. Chávez Parada, A.I. Pimentel Feliciano, A. Sanchez Castro, L. Fraile Garcia, A. Cumplido Portillo, M. Teixido Amorós.

*Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.*

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) es un síndrome provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante (infeccioso, enfermedades autoinmunes u oncológicas). Es un cuadro inflamatorio grave causado por una proliferación y activación de linfocitos y macrófagos, que secretan grandes cantidades de citocinas e infiltran tejidos. La hemofagocitosis (incorporación de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y precursores por parte de los macrófagos) puede darse en diferentes situaciones. En el contexto de una respuesta inmune altamente estimulada pero ineficaz, se denomina SHF.

**Caso clínico:** Hombre de 70 años que acude a urgencias por fiebre de un mes de evolución. Como antecedentes personales destaca un linfoma de Hodgkin en remisión desde hace 2 años y 10 meses. En la analítica de urgencias destaca hemoglobina: 11g/dl, neutrófilos:  $2.7 \times 10^9/L$ , plaquetas:  $33 \times 10^9/L$ , ALT: 85U/L y AST: 142U/L. En ecografía abdominal se encuentra hepatomegalia y esteatosis hepática. Dados los antecedentes se realiza consulta a hematología quien decide ingreso para estudio de la fiebre de causa no filiada que no responde a tratamiento antibiótico. Se realiza aspirado de médula ósea (MO) para descartar recaída de su enfermedad hematológica que se informa como MO reactiva y se describe la presencia de hemofagocitosis (pendiente biopsia de anatomía patológica). Se realizan estudios microbiológicos de sangre y MO siendo positiva la PCR de virus Epstein-Barr (VEB). El paciente sufre un empeoramiento clínico en los días posteriores. En diferentes analíticas se objetiva fallo hepático, elevación de reactante de fase aguda, anemia y trombopenia (tabla 1). Ante estos resultados analíticos, el empeoramiento clínico y la presencia de hemofagocitosis en MO desde el laboratorio nos planteamos que el paciente esté desarrollando un SHF y se solicita la determinación de sIL2R. Desafortunadamente el paciente sufre un fallo multiorgánico y fallece. Se revisan los criterios diagnósticos del SHF y los resultados analíticos: el paciente cumplía con 6 de los 8 criterios diagnósticos (HLH-2004). Además, la ferritina  $>10000$  ng/mL se correlaciona con SFH con un 90% de sensibilidad y un 96% de especificidad.

**Discusión:** El diagnóstico del SHF es difícil ya que sus síntomas y datos analíticos son inespecíficos y se solapan con otras condiciones patológicas. Se debe sospechar ante la presencia de fiebre de origen desconocido, citopenias, hepato-esplenomegalia y/o fenómenos de hemofagocitosis

que no responden a tratamientos convencionales. Se debe realizar un tratamiento intensivo ya que el pronóstico sin tratamiento es desfavorable. Desde el laboratorio se debe sospechar este síndrome ante ciertos datos analíticos (citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hiperferritinemia). Podemos orientar a su sospecha y ampliar estudio de otros parámetros (sIL2R).

	VR	03/05/2023	04/05/2023
Fostatasa alcalina (U/L)	40-130	388	
GOT/AST (U/L)	3-50	82	
GPT/ALT (U/L)	3-50	58	
GGT (U/L)	4-55	396	
Bilirrubina total (mg/dL)	0,3-1,2	10,07	10,25
Triglicéridos (mg/dL)	<150		200
LDH (U/L)	208-378	427	618
Ferritina (ng/mL)	30-400	6240,7	11436
PCR (mg/L)	0,2-5	174,7	255,8
IL6 (pg/mL)	5,3-7,5	464,7	888,6
Hb (g/dL)	13-18	9,1	10,4
Leucocitos ( $10^9/L$ )	4,8-10,8	4,01	5,21
Neutrófilos ( $10^9/L$ )	1,4-6,5	3,77	4,93
Plaquetas ( $10^9/L$ )	140-450	23	11
Fibrinógeno (g/L)	2-3,9	5,8	4,9
sIL2R (U/mL)	158-623		>7500

Tabla 1. Resultados analíticos. VR:valor de referencia

#### Bibliografía:

1. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039
2. Paul La Rosée, AnnaCarin Horne, Melissa Hines, Tatiana von Bahr Greenwood, Rafal Machowicz, Nancy Berliner, Sebastian Birndt, Juana Gil-Herrera, Michael Girschikofsky, Michael B. Jordan, Ashish Kumar, Jan A. M. van Laar, Gunnar Lachmann, Kim E. Nichols, Athimalaipet V. Ramanan, Yini Wang, Zhao Wang, Gritta Janka, Jan-Inge Henter; Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465–2477. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>

## 061

### SÍNDROME CHURG-STRAUSS ANCA NEGATIVO. CASO CLÍNICO

S. Casais Muñoz, B. Tendero De La Asuncion, A. Aguilar Romero, J.E. Gomez Sanz, M.A. Muñoz Rodriguez, C. Jimenez Martinez, M. Martinez Cifuentes, I.J. Virseda Chamorro.

*Hospital Central de la Defensa, Madrid.*

**Introducción:** El síndrome de Churg-Strauss, o angeítis y granulomatosis alérgica, es una vasculitis sistémica necrotizante poco frecuentes. Afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Se caracteriza por asma bronquial, rinitis alérgica e intensa eosinofilia periférica.

El criterio diagnóstico más utilizado es del American College of Rheumatology (ACR):

- Asma.
- Eosinofilia periférica mayor del 10%.
- Neuropatía periférica (polineuropatía o mononeuritis múltiple).
- Infiltrados pulmonares cambiantes.
- Afectación de senos paranasales.
- Biopsia de vasos con eosinófilos extravasculares.

La presencia de 4 o más criterios tiene una especificidad de 99,7 % y una sensibilidad de 85 %.

Aparece con mayor frecuencia en la edad media de la vida y es más común en hombres.

La etiología exacta es desconocida. Están involucrados factores inmunológicos y autoinmunes pues muchos pacientes presentan una historia previa de alergia. El dato analítico más característico es la eosinofilia e IgE elevada.

Los ANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo) se detectan en dos tercios de los pacientes, especialmente en los de mayor afectación sistémica. En general, son pANCA (patrón perinuclear) subtipo anti-mieloperoxidasa. Pueden contribuir en la patogenia e implican así mecanismos autoinmunes.

El tratamiento son corticoides junto con ciclofosfamida en afectaciones graves.

**Exposición del caso:** Se recibe en laboratorio de urgencias un líquido pleural con un porcentaje de eosinófilos del 49 %. Revisamos historia clínica y se trata de una mujer de 71 años con asma eosinofílico y sospecha de Churg – Strauss.

La paciente sufre asma crónico grave de difícil control, sufrió un TEP por el que estuvo anticoagulada 8-9 años. Tiene Insuficiencia cardíaca y síndrome de apnea/hipopneas del sueño de tipo obstructivo con oxigenoterapia crónica domiciliar nocturna. Ingresó en Medicina Interna por ascitis quílosa con Ca125 elevado, sin identificarse causa. Durante el ingreso desarrolló neumonía grave por Covid19 y un ictus isquémico temporo-occipital derecho. Los ANCA resultaron negativos.

Se establece el diagnóstico debido a que la paciente presentaba cinco de seis criterios diagnósticos, como eosinofilia, asma, infiltrados pulmonares, sinusopatía e infiltración hística por eosinófilos en biopsia. Estos criterios fueron propuestos por el ACR, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99,7%, en pacientes negativos para ANCA. Se la trata con Symbicort inhalador, Spiriva respimat y Prednisona Alonga 10mgr.

**Discusión:** Debido a la elevada morbimortalidad de esta enfermedad sin tratamiento (90 % a los 5 años) se hace necesario realizar un diagnóstico oportuno y tratar lo antes posible.

Es importante el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con asma, eosinofilia periférica y/o pulmonar e infiltrados pulmonares transitorios; todas ellas con características muy similares y a menudo de difícil diagnóstico diferencial: aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome hipereosinofílico, neumonía eosinofílica crónica y aguda, granuloma eosinófilo, vasculitis de Wegener, y neumonitis entre otros.

Nuestra paciente pertenece al tercio de pacientes con ANCAS negativos. Estos anticuerpos son sensibles pero no específicos para esta entidad y no representan indicadores de actividad ni de mortalidad de la enfermedad. Se cree que contribuyen a perpetuar una respuesta inmune anómala, por lo que se debe realizar su seguimiento estrecho.

## 062

### SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Frias Ruiz, I. García Calcerrada, R. Hernández Castro, T. Rodríguez Sánchez, R.M. Sosa García.

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) es una de las complicaciones más graves de las enfermedades reumatológicas, fundamentalmente de la artritis idiopática juvenil y de la enfermedad de Still en adultos.

Es provocada por una activación excesiva de los macrófagos y linfocitos T, que conducen a la producción de citoquinas proinflamatorias de forma descontrolada. El resultado es una respuesta inflamatoria sistémica grave.

Puede presentarse de forma primaria (asociado a mutaciones genéticas) o de forma secundaria (infecciones, fármacos, neoplasias y/o enfermedades autoinmunes). La mortalidad es > 95% sin tratamiento.

El diagnóstico se establece por la presencia de al menos cinco de los ocho criterios diagnósticos propuestos por la Histiocyte Society en 2004:

- Fiebre  $\geq 38,5$  °C
- Esplenomegalia
- Citopenias en sangre periférica:
  - o Hemoglobina < 9 g/dL
  - o Plaquetas < 100.000/ $\mu$ L
  - o Neutrófilos < 1.000/ $\mu$ L
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
  - o Triglicéridos > 265 mg/dL
  - o Fibrinógeno < 1,5 g/L
- Ferritina > 500  $\mu$ g/L
- Receptor soluble de interleuquina 2 (sCD25)  $\geq 2400$  U/ml
- Hemofagocitosis en médula ósea
- Actividad baja de células Natural Killer

**Exposición del caso:** Paciente mujer de 80 años en seguimiento por Medicina Interna por enfermedad de Still del adulto. Sin antecedentes de interés. Acude a consulta por fiebre sintomática de 37,8°C y astenia intensa. Sin clínica infecciosa ni tumoral. No inflamación articular. Le realizan analítica en enero de 2021 donde destaca ferritina >50.000  $\mu$ g/L.

Se solicita nueva analítica en febrero de 2021 por clínica similar. Destaca: hemoglobina 8,3 mg/dL, plaquetas 53.000/ $\mu$ L, ferritina >50.000  $\mu$ g/L, triglicéridos 546 mg/dL, fibrinógeno 0,52 g/L. No fue posible determinar el sCD25. Ante estos valores es diagnosticada de SAM en el seno de brote de enfermedad de Still. Deciden administrar terapia inmunosupresora/biológica: metilprednisona, ciclosporina y anakinra que permite controlar el brote, remitiendo la sintomatología. En la analítica de control: ferritina 1.210  $\mu$ g/L, triglicéridos, hemograma y fibrinógeno normal.

**Discusión:** SAM es un síndrome difícil de diagnosticar, debido a que los síntomas y signos son inespecíficos. Además, es potencialmente mortal. Las pruebas de laboratorio son imprescindibles para establecer el diagnóstico, filiar la causa e instaurar el tratamiento de forma precoz.

Aunque el receptor soluble de IL2 parece ser prometedor como marcador diagnóstico y de seguimiento, sus mediciones no se realizan de forma rutinaria en los laboratorios. El conocimiento de otros criterios característicos de la enfermedad facilitará el diagnóstico.

La medición de los niveles de ferritina presenta una gran utilidad: prácticamente el 100% de los casos presentan concentraciones elevadas de ferritina pudiendo llegar 10.000 µg/L en la fase aguda. Se ha observado una buena correlación entre el nivel de ferritina y la respuesta al tratamiento, asociándose el descenso de ferritina a un mejor pronóstico.

#### Bibliografía:

- Sterba G et al. Macrophage activation syndrome in adults with rheumatic disease. Revista Colombiana de Reumatología. 2016. vol 23. Issue 2. Pages 137-143.
- Núñez Cuadros E, Galindo Zavala R, Díaz-Cordovés Rego G. Síndrome de activación macrofágica. Protoc diagn ter pediatr. 2020; 2:89-100.

### 063

#### SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Bilbao De La Vega<sup>1</sup>, I. Roda Martínez<sup>1</sup>, M. Merino Magro<sup>1</sup>, G. Mugertza Berastegi<sup>1</sup>, C. Ponga Palacio<sup>1</sup>, M.A. Lopez De Larruzea Orbe<sup>1</sup>, A. Larruzea Ibarra<sup>2</sup>, A. Toyos Martín<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Galdakao;

<sup>2</sup>Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao; <sup>3</sup>Hospital de Laredo, Cantabria.

**Introducción:** El Síndrome de la persona rígida (Stiff person syndrome, SPS) es una enfermedad neurológica invalidante rara caracterizada clínicamente por rigidez muscular progresiva, espasmos dolorosos que suelen afectar a la musculatura axial y de las piernas, e incrementada sensibilidad con estímulos externos que empeoran las contracciones. Debe realizarse un tamizaje completo de estudios y evaluar la presencia de autoanticuerpos para establecer diferencias entre un evento inmunológico primario o secundario relacionado con un síndrome paraneoplásico. Los autoanticuerpos mejor reportados son: anticuerpos anti-ácido glutámico descarboxilasa (anti-GAD65), anti-receptor de glicina alfa-1 (anti-GlyR), anti-anfifisina y grefirina.

**Caso clínico:** Mujer de 55 años de edad, que tras ingreso por cuadro agudo de asma severo presenta imposibilidad para deambular. Se etiquetó de miopatía del enfermo crítico, pero tras varios meses en Rehabilitación no evoluciona de manera favorable, llegando a tener que usar silla de ruedas. Además, presenta una disfonía continua y una sensación de opresión laríngea que le provoca ahogo, y refiere que previo al ingreso no había notado ni tenido problemas para deambular.

El SPS podría explicar los síntomas por lo que se solicita:

- Analítica con Anticuerpos: anti-GAD65; anti-GlyR, antigrefirina; anti-GABA, anti-anfifisina. En sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Electromiograma (EMG), Resonancia magnética cervical y cerebral.

Los resultados mostraron anticuerpos anti-GlyR positivos en suero. También se observó ataxia troncular, hipertonia selectiva de EID y episodios de descarga simpática. Por tanto, el cuadro clínico de la paciente junto con este resultado hizo muy probable el diagnóstico de SPS. Se pautó tratamiento con Inmunoglobulinas (0.4g/kg/24h x 5 días).

**Discusión:** El SPS es un trastorno neurológico poco común. Su prevalencia está alrededor de 1/1.000.000 y es

el doble de frecuente en mujeres. Se reconocen 3 formas diferentes: la forma clásica o autoinmune afecta a la mayor parte del cuerpo y suele mostrar anticuerpos anti-GAD. La forma limitada o paraneoplásica afecta habitualmente una región concreta del cuerpo (piernas rígidas, cuerpo rígido, etc) y está usualmente asociada con problemas paraneoplásicos con positividad para anticuerpos anti-anfifisina. Y la forma PERM (encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonias) es una forma rápidamente progresiva con hallazgos difusos del sistema nervioso central asociada a anticuerpos anti-GlyR.

Los métodos de diagnóstico incluyen resonancias de cerebro y médula espinal, electromiografías, y electroencefalogramas. Debe realizarse un tamizaje completo de estudios y evaluar la presencia de autoanticuerpos para cubrir el amplio diagnóstico. Los autoanticuerpos detectados en la paciente, anti-GlyR, juegan un papel integral en la excitabilidad de las neuronas motoras en el tronco encefálico y la médula espinal. El tratamiento comprende el manejo sintomático y debe incluir esquemas con medicamentos inmunosupresores e inmunomoduladores como la prednisona, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa o anticuerpos monoclonales como rituximab.

#### Bibliografía:

1. Rima El-Abassi R., Soliman M., Villemarette-Pittman N., England J.D. "SPS: Understanding the complexity". Journal of the Neurological Sciences, 404, 2019, 137-149
2. González Trujillo F., Parra Cortes K., Barrios Arrazola G., Zapata Jaramillo J.G. "Síndrome de persona rígida, presentación de un caso clínico y actualidad en el tratamiento". Revista Colombiana de Reumatología 27 (2), 2020, 130-134
3. Hinson S., Lopez-Chiriboga A.S., Bower J., Matsumoto J., Hassan A., Basal E., Lennon V.A., Pittock S.J., McKeon A. "Glycine receptor modulating antibody predicting treatable stiff-person spectrum disorder". Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation 5, 2018, e438

### 064

#### SÍNDROME DE MORVAN: PRESENTACIÓN DE UN CASO

M.T. Carande Del Río, M. Jiménez Ortega, M. Ruiz Medina, A. Caro Pradillos.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** El síndrome de Morvan es una enfermedad neurológica poco frecuente, potencialmente grave, adquirida, que se presenta en torno a los 60 años. Se considera una encefalitis asociada a la presencia de anticuerpos (Ac) anti-contactin-associated protein-like 2 (Caspr2), caracterizada clínicamente por neuromiotonía, disautonomía y encefalopatía con insomnio grave. Se ha descrito la presencia de signos de afectación del sistema central (por ejemplo, alucinaciones, confusión, amnesia, mioclono), autónomo (por ejemplo, variaciones en la presión arterial, hiperhidrosis) y periférico (por ejemplo, calambres dolorosos), así como manifestaciones sistémicas (pérdida de peso, prurito, fiebre).

**Exposición del caso:** Paciente varón de 73 años de edad, con antecedentes personales de crisis epilépticas de

etiología vascular, que es derivado desde atención primaria a la consulta de neurología para estudio de posibles crisis focales. El paciente refiere que desde hace varios meses presenta episodios breves consistentes en sensación de ahogo, dificultad al hablar y nerviosismo. También describe otros en los que nota tensión muscular, hormigueo en extremidades y piloerección.

A su ingreso, se solicita analítica completa, con estudio de autoinmunidad, y resonancia magnética (RM). En la analítica se determina un perfil bioquímico compatible con la enfermedad del Alzheimer.

En la RM de cráneo se observaron imágenes hiperintensas de la sustancia blanca, presentando una distribución supratentorial de predominio frontoparietal bilateral y una localización subcortical.

Debido a la sospecha de encefalitis autoinmune se realiza una punción lumbar, con líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto cristalino. El LCR reveló ausencia de bandas oligoclonales, detectándose en el análisis inmunológico la presencia de Ac anti-Caspr2 y Ac anti-leucine rich glioma inactivated protein 1 (LGI1).

Tras la detección de estos Ac desde el laboratorio, junto con los hallazgos de la RM, y dada la clínica que presentaba el paciente, se diagnosticó de síndrome de Morvan.

**Discusión:** Los anticuerpos contra LGI1 se asocian preferentemente a un cuadro clásico de encefalitis límbica, sin embargo, los anticuerpos anti-Caspr2 muestran un espectro clínico más amplio, incluyendo el síndrome de Morvan. Dada la reversibilidad de determinados síndromes neurológicos, es fundamental realizar un correcto diagnóstico diferencial.

La historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias, como analítica, el EEG, análisis de LCR, y la realización de pruebas de imagen son los pilares del diagnóstico de estos síndromes neurológicos.

La instauración de un tratamiento precoz, en aquellas causas que lo tienen, es fundamental para el pronóstico, por lo que un diagnóstico temprano con la presencia de anticuerpos es primordial en estos casos.

## 065 SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO – A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Ferrando Muñoz, E. Donoso Navarro, M. Marín Martínez, I. Del Águila Barrado, M. Cuesta Sanz, F.A. Bernabeu Andreu.

*Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda.*

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) es un síndrome clínico provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante de diversa naturaleza, principalmente infecciones, neoplasias, enfermedades reumatológicas o metabólicas. Tiene lugar una liberación exagerada de citocinas, conduciendo a un mismo fenotipo inflamatorio característico. El SHF es una entidad típicamente reconocida en la infancia, aunque puede aparecer en cualquier edad. Clínicamente, cursa con fiebre, hepatoesplenomegalia, síntomas neurológicos y fallo multiorgánico. Analíticamente, se caracteriza por pancitopenia, niveles bajos de fibrinógeno y niveles elevados de triglicéridos, ferritina, LDH, transaminasas, bilirrubina y CD25 soluble (CD25s). También es habitual hallar fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea (MO)

y otros tejidos, si bien este hallazgo no es patognomónico de la enfermedad. El SHF tiene una elevada mortalidad y una progresión rápidamente fatal sin tratamiento precoz.

**Exposición del caso:** Varón de 61 años que ingresa en Neurología por alteración del comportamiento en relación con encefalopatía aguda, asociada a meningoencefalitis de posible etiología inmunomediada (LCR aséptico y vacunación COVID-19 reciente). Fue dado de alta por mejoría clínica cognitiva a los pocos días; sin embargo, unos días más tarde acude de nuevo a Urgencias al presentar una empeoramiento neurológico. Se descartó enfermedad autoinmune sistémica y origen infeccioso o vascular de las alteraciones, reforzando la sospecha del origen inmunomediado e iniciándose un tratamiento esteroideo a dosis altas con aparente mejoría clínica parcial. A pesar de ello, sus analíticas revelaron anemia, trombopenia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia y niveles elevados de CD25s (considerado como un marcador de activación linfocitaria). Esto motivó una punción de MO, donde se observaron llamativos datos de hemofagocitosis. Este conjunto de hallazgos analíticos permitió establecer el diagnóstico de SHF con una probabilidad del 54-70%, quedando el paciente ingresado a cargo de Hematología e iniciándose tratamiento con etopósido y dexametasona. El tratamiento específico supuso gran mejoría clínica y neurológica, aunque persistieron las alteraciones analíticas (LDH y triglicéridos elevados, ferritina 3000 ng/mL, neutropenia 900/ $\mu$ L, trombopenia 50.000/ $\mu$ L y persistencia de hemofagocitosis en MO).

En un aspirado de MO posterior, además de fenómenos de hemofagocitosis, destacó la presencia de una población celular en clusters, morfológicamente atípica, que podría corresponder a un proceso neoplásico extrahematológico como primera opción, aunque los estudios de citometría de flujo no fueron concluyentes.

En el mes de septiembre de 2021, el paciente experimentó un marcado deterioro tanto clínico (fiebre hasta 40°C, hiporreactividad neurológica) como analítico (trombopenia <20.000/ $\mu$ L, proteína C reactiva >250 mg/dL, LDH >3000 U/L, triglicéridos 444 mg/dL). Este cuadro, altamente sugestivo de empeoramiento del SHF y con mal pronóstico a corto plazo, concluyó con el fallecimiento del paciente a los pocos días.

**Discusión:** Este caso pone de manifiesto tanto la complejidad etiológica de los SHF (en este ejemplo, propiciado por un tratamiento inmunomodulador como la vacuna, en el contexto de una posible neoplasia extrahematológica) como diagnóstica, con características clínicas y analíticas poco específicas y compatibles con otras entidades clínicas. Los SHF suponen una urgencia médica que se debe considerar ante los hallazgos antes mencionados, y cuyo diagnóstico y tratamiento precoces son fundamentales dada su rápida y fatal progresión.

## 066 TÉCNICA DE CAPINHIBICIÓN EN SENSIBILIZACIÓN MÚLTIPLE A HIMENÓPTEROS

M. Garrido Contreras, M.V. Muruzábal Sitges, S. Fernández-Landázuri, A.I. Díez Peña, A. Pérez-Aradros Marin.

*Hospital Universitario San Pedro, Logroño.*

**Introducción:** La identificación del veneno de himenóptero causante de reacciones de hipersensibilidad

es fundamental para realizar una inmunoterapia específica de alérgeno. En la práctica clínica, la búsqueda del veneno causante se basa en la historia clínica del paciente, el insecto que ha provocado la picadura, las pruebas cutáneas y la medición de IgE específica de dicho veneno. Sin embargo, en muchas ocasiones los pacientes presentan múltiples positividads ya sea por sensibilización genuina o por reactividad cruzada, por lo que se administran inmunoterapias con múltiples extractos, dando lugar a un alto coste sanitario innecesario y a mayor riesgo de eventos adversos o sensibilización a nuevos alérgenos. La técnica de CAP-inhibición nos va a permitir detectar en casos de sensibilizaciones múltiples cuál es el sensibilizante primario y con qué fuentes alérgicas presenta reactividad cruzada para optimizar así la inmunoterapia.

**Exposición del caso:** Varón de 39 años que tras picadura de abeja mientras realizaba tareas de apicultura es trasladado a urgencias por presentar de forma inmediata palpitaciones, sensación de disnea a nivel torácico y síncope. A su llegada se observan eritemas generalizados, edema facial y de manos. Durante su traslado precisó tratamiento con 3 dosis de adrenalina IM, polaramine y corticoides IV. Se remite a Alergología, donde el prick-test e intradermorreacción con veneno de abeja fueron positivos. Además, se le realiza analítica observándose:

Inmunoglobulina E	230.0 U/mL	[0-100]
slgE Veneno abeja ( <i>Apis mellifera</i> )	62.9 kU/L	[0-0.35]
slgE rApi m 1 (fosfolipasa A2)	26.4 kU/L	[0-0.35]
slgE rApi m 10	1.37 kU/L	[0-0.35]
slgE Veneno avispa ( <i>Vespula spp.</i> )	5.4 kU/L	[0-0.35]
slgE rVes v 1 (fosfolipasa A1)	0.66 kU/L	[0-0.35]
slgE rVes v 5	6.55 kU/L	[0-0.35]
slgE <i>Polistes dominulus</i>	33.4 kU/L	[0-0.35]
slgE rPol d 5	19.7 kU/L	[0-0.35]

Ante estos resultados, se concluye anafilaxia grave por alergia a veneno de abeja y se inicia tratamiento con vacuna frente a veneno de abeja.

Posteriormente, realizando tareas de desbrozamiento, sufre picadura de insecto que no supo precisar, presentando urticaria generalizada con prurito y mareo, administrándole en su traslado en ambulancia a urgencias adrenalina, prednisona y cetirizina. Se decide ampliar el estudio alérgico con CAP-inhibición, donde se realiza una incubación del suero del paciente con diferentes venenos de himenópteros y se calcula el porcentaje de inhibición (se considera relevante > 70%):

Incubación con veneno de *Apis mellifera*:

- IgE *Apis mellifera*: **82 % inhibición**
- IgE *Polistes dominula*: 0% inhibición
- IgE *Vespula spp.*: 0% inhibición

Incubación con veneno de *Polistes dominula*:

- IgE *Apis mellifera*: 0% inhibición
- IgE *Polistes dominula*: **95 % inhibición**
- IgE *Vespula spp.*: **82 % inhibición**

Incubación con veneno de *Vespula spp.*:

- IgE *Apis mellifera*: 0% inhibición
- IgE *Polistes dominula*: 25% inhibición
- IgE *Vespula spp.*: **75% inhibición**

**Discusión:** Gracias a la técnica CAP-inhibición se pudo confirmar un caso de sensibilización genuina a *Apis* y *Polistes* y de reactividad cruzada a *Vespula*, ya que se produjo inhibición heteróloga cuando se incubó con el

veneno de *Polistes*. El paciente se pudo beneficiar de una doble inmunoterapia con vacuna frente a veneno de abeja y de *Polistes*.

#### Bibliografía:

1. Savi E et al. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to *Vespula* and *Polistes* species. *Clinical and Molecular Allergy*. 2016 Dec;14(1).
2. Quercia O et al. CAP-Inhibition, molecular diagnostics, and Total IgE in the evaluation of polistes and vespula double sensitization. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018 Dec 1;177(4):365–9.

## 067

### TERATOMAS Y ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-NMDA: DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS

A. Cumplido Portillo<sup>1</sup>, M. Bernal Morillo<sup>1</sup>, A. Esquerda Serrano<sup>1</sup>, A. Blanquero Porrás<sup>1</sup>, L. Fraile García<sup>1</sup>, J. Ezpeleta Esteban<sup>2</sup>, S.C. Pico Fornies<sup>1</sup>, M. Ibarz Escuer<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; <sup>2</sup>Hospital Universitario Santa María de Lérida, Lleida.

**Introducción:** Los anticuerpos anti-NMDA están dirigidos contra receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) presentes en el cerebro y son una de las causas de encefalitis autoinmune. Estos receptores juegan un papel muy importante en la comunicación entre células cerebrales implicadas en memoria, aprendizaje y percepción sensorial.

La presencia de estos anticuerpos es una situación bastante rara y puede desencadenar una respuesta inflamatoria dando lugar a síntomas neurológicos y psiquiátricos. Su etiología es desconocida, pero se ha observado que están presentes en algunos pacientes con ciertos tipos de cáncer, como por ejemplo tumores de ovario.

El teratoma es un tumor de origen embrionario formado por varios tipos celulares provenientes de las tres capas germinales embrionarias. El teratoma ovárico es el más frecuente en mujeres y por lo general muestra baja capacidad de transformación maligna. También puede aparecer en hombres (testículo o localizaciones diversas) pero son de baja frecuencia y la mayoría aparecen en la infancia.

**Exposición del caso:** Paciente de 28 años con antecedentes de clínica ansiosa desde finales del 2021 que recibió diversos tratamientos con antidepresivos obteniendo buena respuesta. Las últimas semanas, presenta clínica en la que se evidencia taquicardia, sensación de ahogo, episodios paroxísticos, alteración del comportamiento y amnesia. Dichos episodios fueron valorados por Psiquiatría y Neurología, descartando causa orgánica aguda. Se realizó resonancia magnética cerebral y TAC abdominal, observándose resultados dentro de la normalidad.

Posteriormente, se valoró la posibilidad de encefalitis, por ello, se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), obteniéndose los siguientes resultados:

- Bioquímica: Aspecto claro, glucosa 69.9 mg/dL, proteínas 24.4 mg/dL.
- Citología: 1000 hematíes/mm<sup>3</sup>, 10 leucocitos/mm<sup>3</sup> (10% polimorfonucleares y 90% mononucleares).
- Microbiología y biología molecular: Todas las pruebas fueron negativas.
- Autoinmunidad: Panel de anticuerpos relacionados



con encefalopatías autoinmunes obteniendo por inmunofluorescencia indirecta sobre células HEK transfectadas resultado positivo para anticuerpos anti-NMDA. Bandas oligoclonales negativas.

Además, también se realizó dicho panel en suero, observándose el mismo resultado que en LCR (anticuerpos anti-NMDA +).

Por otra parte, se realizó interconsulta a Ginecología por hirsutismo, desde donde se decide realizar una ecografía transvaginal, detectando la presencia de un teratoma ovárico que fue eliminado mediante anexectomía laparoscópica.

Actualmente la paciente está en tratamiento con inmunoglobulinas, antipsicóticos y antiepilépticos. Persisten síntomas psicóticos y presenta fallos cognitivos.

**Discusión:** El diagnóstico diferencial de esta patología con otras de etiología similar (infecciones víricas o bacterianas, trastornos psiquiátricos u otras encefalopatías autoinmunes) se basa en la presencia de anticuerpos anti-NMDA.

Se ha observado que hasta un 60% de los casos de encefalitis anti-NMDA están asociados a un teratoma en mujeres jóvenes, que actúa como estímulo inmunológico causante de la producción de estos anticuerpos.

El tratamiento va dirigido hacia la eliminación de estos anticuerpos, bien con inmunosupresores, infusiones de inmunoglobulinas o plasmaféresis, o bien mediante la extirpación quirúrgica del tumor, ya que su eliminación se considera el tratamiento de elección y los síntomas suelen desaparecer. Algunos pacientes pueden experimentar una recaída de los síntomas después de la remisión inicial, por lo que se recomienda su seguimiento.

#### Bibliografía:

- Dalmau J, Tüzün E, Wu H yan, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*. 2007;61(1):25-36.
- Yue-Quiao H, Huangui X. Anti-NMDA receptor encephalitis: a review of mechanistic studies. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2021;13(1):1-11.
- Mann A, Mata Machado N, Ni Liu, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012;24:247-54.

068

### TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA POR VENENO DE HIMENÓPTEROS

A. Cumplido Portillo, M. Bernal Morillo, A. Esquerda Serrano, A. Blanquero Porrás, L. Fraile García, M. Font Font, S.C. Pico Fornies, M. Ibarz Escuer.

*Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.*

**Introducción:** Uno de los principales inductores de alergias graves en humanos son los himenópteros, siendo las únicas opciones de tratamiento los medicamentos de emergencia (adrenalina/epinefrina, antihistamínicos, corticoides) o como único tratamiento curativo, la inmunoterapia específica para los venenos (ITV). El

diagnóstico de alergia al veneno de himenópteros se realiza con una historia clínica de reacción alérgica y la determinación de la presencia de IgE específica frente al veneno. Siempre que haya una anafilaxia también debe realizarse la determinación de la triptasa. El test diagnóstico con mayor sensibilidad es la prueba cutánea en prick, y un resultado positivo confirmaría el diagnóstico de alergia. En cuanto a la IgE específica, es una técnica menos sensible y en el caso de pacientes con historia de reacción sistémica tras picadura y estudio negativo se deberían repetir las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica de los venenos disponibles en 1-2 meses tras la reacción para evitar el periodo de anergia en el que se podrían encontrar falsos negativos. El test de activación de basófilos (TAB) frente a venenos es una prueba generalizada para la respuesta alérgica a través de citometría de flujo, empleando marcadores de activación de CD63 que identifican a los granulocitos basófilos. Estos ensayos miden el grado de desgranulación tras la estimulación con alérgenos o con controles y se correlaciona directamente con la liberación de histamina.

**Exposición del caso:** Paciente que acude a urgencias por clínica sugestiva de anafilaxia posiblemente debido a picadura de vespídos, administrando tratamiento de emergencia. Posteriormente, se deriva a consultas de Alergología realizando *prick test* para veneno de himenópteros resultando negativo. Además, se deriva muestra de suero al laboratorio, donde se realiza tanto la medición de la IgE total como de IgE específicas para venenos de vespídos mediante fluoroenzaimunoensayo en InmunoCAP250, obteniendo los siguientes resultados:

- *IgE total* <2 UI/mL
- *Triptasa* 4.51 µg/L
- *IgE específicas:*
  1. *i3 Vespula spp.* <0.1 kU/L
  2. *i77 Polistes dominulus* <0.1 kU/L
  3. *i209 rVes v5* <0.1 kU/L
  4. *i210 rPol d5* <0.1 kU/L
  5. *i211 rVes v1* <0.1 kU/L

Tras estos resultados, se realizó la medición de la IgE total empleando la curva de calibración para la IgE específica (rango de 0-100 kU/L) obteniendo un valor final de 0,26 kU/L, descartando el déficit absoluto de IgE. Tras ello, se decide realizar el TAB frente a venenos de himenópteros obteniendo resultado positivo, principalmente frente a *Polistes spp.* y en menor grado a *Vespula spp.*, confirmando la sensibilización a estos antígenos y la alergia y respuesta anafiláctica por picadura de vespídos.

**Discusión:** Existen casos donde encontramos resultados negativos del prick y de la IgE específica en los cuales habría que considerar la posibilidad de una IgE total baja. En estos casos las recomendaciones son considerar la positividad con valores de IgE específica a partir de 0.1 kU/L. El TAB tiene en cuenta todas las características de IgE y alérgenos y puede ser más específico que las pruebas de sensibilización, de forma que en pacientes con pruebas estándar negativas puede ser de utilidad el empleo de este tipo de test.

#### Bibliografía:

- Santos, Alexandra F., Oral Alpan, and Hans-Jürgen Hoffmann. "Basophil activation test: mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice." *Allergy* 76.8 (2021): 2420-2432.
- Mukai, Kaori, et al. "Assessing basophil activation by using flow cytometry and mass cytometry in blood

stored 24 hours before analysis." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139.3 (2017): 889-899.

- SEAIC. Alergia a Himenópteros. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la sociedad española de alergología e inmunología clínica. Comité de alergia a himenópteros de la Seaic. 2021

069

### TITULACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-PROTEINASA3 POR ENZIMOQUIMIOLUMINISCENCIA EN GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS CON HEMORRAGIA ALVEOLAR COMO DEBUT, A PROPOSITO DE UN CASO.

M. Calzada González, C. Hierro Delgado, M.I. Jimenez San Segundo, M.E. López Guío, S. Elena Pérez.

*Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.*

**Introducción:** La granulomatosis con poliangeítis (GP), conocida anteriormente como granulomatosis de Wegener, es un tipo de vasculitis necrosante o inflamación de los vasos sanguíneos de mediano y pequeño tamaño de etiología desconocida. Puede afectar a cualquier órgano, principalmente a los senos paranasales, pulmones y riñones. Se asocia a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y a anticuerpos antiproteinasa3 (PR3). La característica anatomopatológica más relevante es la presencia de granulomas necrosantes.

Los síntomas incluyen dolor de las articulaciones, debilidad y síntomas gripales. La enfermedad renal y respiratoria pueden empeorar rápidamente y sin tratamiento la muerte se presenta en más del 90% de los pacientes.

**Exposición del caso:** Mujer de 56 años que acude a urgencias por tos y vómitos de 5 días de evolución. Antecedentes personales sin relevancia. Exploración física normal.

Analítica: hemoglobina 8.0 g/dL [12-6], urea 73 mg/dL [21-43], creatinina 3.17 mg/dL [0.56-0.96], filtrado glomerular (CKD-EPI) 16 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [>60], proteína C reactiva 27.26 mg/dL [<0.5] y procalcitonina 7.64 ng/mL [<0.50].

Radiografía de tórax: no se evidencian condensaciones.

TAC abdomino pélvico: riñones sin alteraciones y no hay signos de obstrucción urinaria.

La paciente ingresa para estudio de posible fracaso renal agudo con anemia y sepsis de foco no claro. Se solicita al laboratorio estudio completo de autoinmunidad y sedimento urinario. En éste último se objetivan 50 hematíes/campo, 70% dismórficos, 40 leucocitos/ campo, moderados cilindros granulados, abundantes células del epitelio escamoso y ausencia de bacterias. Al segundo día de ingreso la paciente inicia episodio de tos con expectoración hemoptoica. Se realiza TAC de alta resolución en el que se evidencia hemorragia alveolar y analítica sanguínea de control apreciando anemia [6.4 g/dL], por lo que se inicia transfusión y se decide ingreso en UCI.

Estudio de autoinmunidad: C3 55 mg/dL (83-193), C4 9 mg/dL [15-57], ANCA positivos con patrón C-ANCA, título 1/160 y anticuerpos PR3 982 UA/mL [<11] compatible con una GP.

Tras cinco sesiones consecutivas de plasmáferesis los niveles de anticuerpos PR3 se redujeron a la mitad, 490 UA/mL. Aun así la paciente tuvo una mala evolución a nivel respiratorio y fracaso renal agudo que cursó con hemorragia

alveolar, precisando intubación orotraqueal y oxigenación por membrana extracorpórea. La paciente empezó a mejorar a los 8 días siendo trasladada a planta quince días después, con un título de anticuerpos PR3 de 33.7 UA/mL, donde terminó de recuperarse hasta que fue dada de alta.

**Discusión:** Ante las manifestaciones clínicas y los datos inmunológicos aportados por el laboratorio clínico, la paciente fue diagnosticado de GP con hemorragia alveolar como debut. La medida de los anticuerpos ANCA y anti proteínasa3 constituyen la prueba de mayor valor para confirmar el diagnóstico GP. La enzimoluminiscencia es una técnica muy sensible y específica que permite dar resultados de manera rápida. Disponer de ésta en el laboratorio resulta muy útil en estos casos en los que la enfermedad se instaura de manera muy rápida y progresiva y puede resultar en un fatal desenlace. Además, la titulación seriada de los estos anticuerpos orienta al clínico sobre la eficacia del tratamiento.

#### Bibliografía:

- Hernández Nieto, V. L., Chacón Molina, C. D., Verdugo Illescas, J. A., & Chaves Diaz, J. L. (2020). Enfermedad de Wegener diagnóstico y tratamiento. *Recimundo*, 4(4), 399-410.
- P. Trénor Larraz, A. Martínez Cristóbal, Y. Pallardó Calatayud (2023). Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica. *Svrumatología. Cap14*. 395-416.

070

### USO DE AUTOANTICUERPOS ANTITRANS-PORTADOR DE ZINC 8 EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO I

S. Lobón Moles, P. Lara Dos Santos, R. Rubio Sánchez, E. Fernández Grande, M.Á. González García.

*Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.*

**Introducción:** La diabetes tipo I conocida como diabetes insulino-dependiente o diabetes juvenil, es una enfermedad crónica que cursa con hiperglucemia debido a que se sintetiza muy poca o ninguna insulina. Puede debutar a cualquier edad, sin embargo, se diagnostica con mayor frecuencia en niños o adolescentes. Se desconoce su etiología, pero juega un papel muy importante la predisposición genética, ya sea por un proceso combinado de daños causados por agentes del medio ambiente como virus y agentes químicos o por reacciones autoinmunes que llevan a la destrucción de las células beta-pancreáticas.

El transportador de Zinc 8 (ZnT8A), proteína de 369 aminoácidos codificada por el gen SLC30A8 localizado en el cromosoma 8, se ha identificado recientemente para la detección de diabetes tipo I, ya que esta isoforma es específica de las células pancreáticas, y su sobreexpresión conduce a la secreción de insulina. Este transportador es esencial para el procesamiento, maduración y almacenamiento de la insulina, y, por lo tanto, juega un papel importante en su regulación.

La incorporación de ZnT8A, incrementa la sensibilidad diagnóstica de un 84% a un 93%, y a diferencia con los anticuerpos específicos contra la glutamato descarboxilasa (anti GAD) y anticuerpos frente a la tirosina fosfatasa (antiIA2), es un antígeno específico de las células beta, por

lo tanto, su detección pone en evidencia un daño de estas células.

**Desarrollo del caso:** Niña de 3 años, sin antecedentes familiares, que acude a urgencias por presentar clínica de una semana de evolución consistente en poliuria, polidipsia, inapetencia, decaimiento, lengua saburral y labios secos. No presenta náuseas ni vómitos, ni dolor abdominal. Le realizan una determinación de glucemia capilar con resultado de 454 mg/dL y cetonemia de 5.3 mmol/L.

Ante la sospecha de diabetes, el pediatra de urgencias solicita pruebas complementarias al laboratorio, destacando una gasometría con un pH de 7.06, glucosa basal de 458 mg/dL y una PCR de 17.3 mg/dL. También se le realizó un sistemático de orina, presentando 80 mg/dL de cuerpos cetónicos y una glucosa de 1000 mg/dL.

Tras sucesivas revisiones, la pediatra solicitó pruebas para la confirmación de diabetes tipo I, obteniéndose los siguientes valores: Anticuerpos anticélulas de los islotes pancreáticos <1.9 U/mL (0.0-20.0 U/mL), anticuerpos antiIA2 15 UI/mL (0.0-15.0 U/mL) y anticuerpos antiGAD 1.4 UI/mL (0.0-15.0 U/mL), también se realizó la determinación de Ac antitransportador de Zinc 8, con un valor >10, siendo el valor positivo cuando el índice es superior a 1.

**Conclusiones:** Gracias al papel del laboratorio y a la determinación de autoanticuerpos anti ZnT8, se pudo diagnosticar a la paciente una diabetes mellitus tipo I, a pesar de presentar un valor negativo frente a los anticuerpos anticélulas de los islotes pancreáticos y antiGAD y un positivo débil frente a los anticuerpos antiIA2. Esta determinación proporcionó una evidencia de etiología autoinmune y estableció un diagnóstico más sensible de la enfermedad cuando se combina con otros autoanticuerpos, alcanzando una sensibilidad de hasta un 93%.

071

### UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE ZONULINA FECAL COMO BIOMARCADOR DE PERMEABILIDAD INTESTINAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CELÍACA

M.Á. Martínez Gallego, M.G. Crespo Sánchez, M.G. Serrano Olmedo, B. Beumer Prieto, S. Álvarez Casasempere, P. Nozal Aranda, E. Martínez-Ojinaga Nodal, M. Molero Luis.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** En el debut de la enfermedad celiaca (EC) se asocia un deterioro de la permeabilidad intestinal (PI), permitiendo el paso de sustancias tóxicas a la sangre. La zonulina, proteína que regula las uniones estrechas de los enterocitos, se propone como marcador de la PI.

**Objetivo:** Estudiar la utilidad de la medición de zonulina fecal (Zf), como biomarcador de PI, en el debut y seguimiento de la EC en población infantil.

**Material y métodos:** Se reclutaron 39 voluntarios (edad promedio: 7.1 años, 71.8% mujeres) sin patología intestinal ni EC para establecer valores de referencia de Zf en población pediátrica.

Estudio prospectivo (noviembre'21-abril'23), que incluyó 23 celíacos *de novo* (edad promedio: 7.5 años, 65% mujeres) y seguimiento de 19 de ellos en su 1ª visita post-debut (promedio: 7.4 meses de dieta sin gluten (DSG)). Tanto en debut como en seguimiento se determinó: zonulina, calprotectina y elastasa en heces, y anticuerpos anti-

transglutaminasa IgA (AATGA), metabolismo del hierro, transaminasas y vitaminas. Asimismo, se han recogido variables clínicas e histológicas.

**Resultados:** El rango de referencia de Zf fue de 98-560 ng/mL. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y celíacos *de novo* respecto a la Zf ( $p=0.07$ ) y la calprotectina ( $p=0.030$ ), pero no con la elastasa. No se observó asociación estadística entre los AATGA y los niveles de Zf, calprotectina o elastasa. Respecto al resto de bioquímica, el 39% de los pacientes presentaron reducción del índice saturación transferrina (IST), el 26.1% elevación de ALT y el 82% insuficiencia de vitamina D.

El 52% de los pacientes presentaron clínica digestiva sin mostrar asociación con la Zf. Se realizó biopsia intestinal a 5 pacientes, confirmando el diagnóstico de EC, mientras que el resto cumplían con los criterios de ESPGHAN<sup>1</sup>.

En el seguimiento ( $n=19$ ), se observó una reducción media de Zf del 54.1%, relacionándose la intensidad de la reducción con la duración de la DSG ( $p<0.03$ ). La Zf fue significativamente más baja en el grupo de seguimiento de la EC versus el de debut ( $p=0.0003$ ) pero no difirieron significativamente del grupo control.

La mayoría de los pacientes en seguimiento normalizaron el IST y la ALT, pero no los valores de vitamina D. Los niveles de AATGA se normalizaron en el 75% de los pacientes y todos experimentaron una mejora en los síntomas digestivos.

**Conclusiones:** La Zf se encuentra más elevada en el debut de la EC sugiriendo que la PI está alterada. Durante el seguimiento, se observó una disminución de más del 50% en los niveles de Zf en los pacientes celíacos, sugiriendo que el gluten podría aumentar la PI.

Estos hallazgos sugieren que la Zf puede ser un biomarcador útil de la PI. Sin embargo, se requiere validar estos resultados con un test estandarizado y realizar más estudios para investigar si la mejora en la PI se relaciona con la recuperación del daño intestinal. Los resultados sugieren que la Zf podría utilizarse como herramienta de seguimiento a la DSG, aunque faltan más trabajos para corroborar si existe correlación con el grado de daño intestinal.

#### Bibliografía:

- Husby S et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70-1, 141–156.

072

### UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTI-TRANSGLUTAMINASA TISULAR 2 IGA COMO BIOMARCADOR DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

S. Martín Junco, J. León Lázaro, R. Herránz Llorente, B. Sacristán Enciso, M. Espárrago Rodilla.

*Hospital de Mérida, Mérida.*

**Introducción:** La enfermedad celiaca es un trastorno sistémico de base inmunológica caracterizado por una variedad de manifestaciones clínicas (distensión abdominal, dolor abdominal y diarrea) dependientes de la ingestión de gluten, anticuerpos circulantes específicos, haplotipos HLA (antígeno leucocitario humano) DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 y enteropatía.

Hasta un 70% de los celíacos permanecen sin diagnóstico por la heterogeneidad en los patrones de presentación y

debido a que muchos son asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Para el diagnóstico se pueden utilizar los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular 2 (anti-TG2) isotipo inmunoglobulina A (IgA), que son los más usados para el despistaje ya que su sensibilidad para el diagnóstico es >95%, aunque su especificidad es del 90%, algo menos que los anticuerpos anti-endomisio (anti-EmA) isotipo IgA, cuya especificidad es próxima al 100%, aunque su sensibilidad es del 80-90%.

Los anti-TG2 se pueden determinar mediante varios métodos como inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o quimioluminiscencia, técnicas objetivas y cuantitativas, mientras que los anti-EmA se determinan por inmunofluorescencia, una técnica subjetiva, semicuantitativa y cara, por lo que en la mayoría de los centros se reservan para confirmar resultados positivos de anti-TG2, especialmente cuando estos no son muy altos. Ambos tipos de anticuerpos pueden no detectarse en niños <2 años.

**Objetivos:** El objetivo del estudio ha sido establecer un punto de corte superior de los anti-TG2 IgA, a partir del cual no hubiera que realizar la prueba de anti-EmA, prueba más costosa.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de 560 pacientes de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 0 y 99, donde 322 pacientes eran adultos (>14 años), del Hospital de Mérida desde junio de 2022 hasta marzo de 2023.

Los anti-TG2 IgA se determinaron mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia empleando el kit Zenit RA t-TG IgA (Zenit RA, Menarini®), cuyo punto de corte es 10 mg/dl y los anti-EmA mediante IFI en portaobjetos con esófago de primate (Menarini Diagnostics®).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron curvas operador receptor (ROC), donde se compararon áreas bajo la curva (AUC). A partir de la curva ROC obtenida, se pudo calcular el punto de corte superior. El programa estadístico utilizado fue el SPSS.

#### Resultados:

AUC (IC95%)	Punto de corte	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPN	VPP
0,987 (0,980-0,994)	17	75,2 (66,1-82,5)	98,2 (96,5-99,2)	94,5	90,8

Tabla 1: Resultados de precisión diagnóstica de anti-Tg2 IgA.

**Conclusión:** Puesto que la AUC es 0,99 y es un muy buen test diagnóstico, se podrían utilizar los anticuerpos anti-TG2 IgA como un marcador diagnóstico de celiaquía.

A partir del valor predictivo positivo y del valor predictivo negativo se podría deducir que con valores superiores a 17mg/dL de anticuerpos anti-TG2, todas las pruebas se podrían considerar positivas y se podría evitar la realización de los anticuerpos anti-EmA con una especificidad de un 98,2%, lo que supondría un ahorro de un total de 87 pruebas.

#### Bibliografía:

- Polanco Allué, Isabel (2018). Ministerio de Sanidad y Consumo, ed. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid, España.

## 073

### UTILIDAD DEL ANTICUERPO ANTI-GLIADINA IGG EN ADULTOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Granero Cremades<sup>1</sup>, I.M. Pérez Lucendo<sup>1</sup>, V. Escribano Hernández<sup>1</sup>, I. Monge Lobo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; <sup>2</sup>Hospital del Niño Jesús, Madrid.

**Introducción:** La enfermedad celíaca (EC) se trata de un trastorno inmunológico de tipo sistémico, causado por la ingesta de gluten o proteínas afines que afecta a individuos susceptibles genéticamente. Su prevalencia en España se encuentra entre el 1/71 en población infantil y 1/357 en población adulta, aunque pudiera ser superior debido a que se trata de un trastorno infradiagnosticado por su carácter sistémico.

Su diagnóstico se basa en el hallazgo en biopsia duodenal de hiperplasia de criptas, atrofia de vellosidades e infiltración de linfocitos intraepiteliales, así como la respuesta favorable a la retirada del gluten en la dieta tanto clínica como humoral. Los anticuerpos circulantes positivos y su descenso tras la supresión de gluten apoyan el diagnóstico.

**Exposición del caso:** Varón de 76 años en seguimiento por Reumatología por osteoporosis con tratamiento farmacológico desde hace 6 años. Como otros antecedentes patológicos de interés, presenta adenocarcinoma de próstata tratado con radioterapia y gastritis atrófica diagnosticada hace más de 20 años. Como antecedentes familiares, refiere que tiene una hija, nieta y hermano con enfermedad celíaca.

En la analítica de control por parte de Reumatología, se le solicita la determinación de anticuerpos Anti-Transglutaminasa IgA (ATRA) junto con la determinación de IgA sérica total para descartar celiaquía. Los resultados fueron:

- IgA sérica total: < 6.67 mg/dL (100 – 300 mg/dL) (Beckman Immage 800)
- ATRA: < 1.9 U/mL (0 – 20 U/mL) (Bioflash, Werfen)

Ante el resultado de déficit aislado de IgA, se decide por parte del laboratorio ampliar la determinación de anticuerpos Anti-Gliadina IgG deaminada. Los resultados fueron:

- Anti-Gliadina deaminada IgG: 1070.2 U/mL (0 – 20 U/mL) (Bioflash, Werfen)

Ante estos resultados, se deriva al paciente a consulta de Digestivo, donde se le solicita una gastroscopia con biopsias y un análisis con perfil nutricional. En la gastroscopia presenta enteritis linfocítica (>30 linfocitos/ 100 enterocitos) y moderado acortamiento de las vellosidades, siendo finalmente diagnosticado de Enfermedad Celíaca.

**Discusión:** Ante un marcador sérico positivo o negativo con sospecha clínica, se debe derivar al paciente al Servicio de Digestivo. En el diagnóstico de enfermedad celíaca, en pacientes mayores de 2 años la sensibilidad y especificidad de la anti-gliadina IgG no es superior a la del ATRA, por lo que de forma rutinaria se realiza esta última determinación.

Sin embargo, una serología negativa no excluye absolutamente el diagnóstico dado que un porcentaje variable de pacientes pueden ser seronegativos, pudiendo darse falsos negativos en casos de bajo consumo de gluten, edades menores a 2 años, lesiones histológicas iniciales sin atrofia (Marsh 1 o 2) o, como en el caso anterior, déficit aislado de IgA, donde aumenta la relevancia de los anticuerpos anti-transglutaminasa IgG, al mejorar la eficiencia diagnóstica. En pacientes adultos, una serología positiva implicará la

realización de una biopsia duodenal.

Por todo ello, el laboratorio debe tomar un papel activo en la realización de las serologías de celiaquía e integrar los resultados obtenidos, ampliando las determinaciones pertinentes para facilitar o acelerar el diagnóstico de Enfermedad Celíaca.

#### Bibliografía:

- Al-Toma, Abdulbaqi et al. "European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders." *United European gastroenterology journal* vol. 7,5 (2019): 583-613.
- Losurdo, Giuseppe et al. "Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults?." *World journal of gastroenterology* vol. 27,42 (2021): 7233-7239.

074

### UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES Y DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE CORTE PARA LA REALIZACIÓN DE LAS BANDAS OLIGOCLONALES

S. Martín Junco, J. León Lázaro, R. Herranz Llorente, B. Sacristán Enciso, M. Espárrago Rodilla.

Hospital de Mérida, Mérida.

**Introducción:** La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del sistema nervioso central. Es una de las principales causas de discapacidad neurológica en población adulta joven, entre los 20-30 años, afectando más a mujeres.

El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico y se basa en la demostración de los síntomas y signos atribuibles a las lesiones en la materia blanca que se encuentran diseminadas en tiempo y espacio, siempre que no haya un diagnóstico alternativo.

El laboratorio es una parte importante a la hora de realizar el diagnóstico, ya que se analiza la síntesis intratecal de IgG, con la obtención del índice IgG y de las bandas oligoclonales IgG (BOCG) en líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante isoelectrofoque seguido de inmunofijación. Esto junto con resonancia magnética, permite identificar a pacientes que presentan alta probabilidad de conversión a EM después de un primer brote o síndrome Neurológicamente Aislado (SNA).

Además de las BOCG en el LCR, se ha comprobado que, en individuos sanos, las cadenas ligeras son producidas en exceso respecto a las cadenas pesadas, y en estos, los niveles de cadenas ligeras sin unir son bajos; mientras que, en condiciones patológicas, la producción de cadenas ligeras libres (CLL) está aumentada. De hecho, varios estudios han demostrado que los niveles elevados de CLLkappa en LCR detectado mediante nefelometría o turbidimetría apoyan al diagnóstico de la EM y predicen la conversión de SNA a EM.

**Objetivos:** El objetivo del estudio ha sido establecer un punto de corte para CLLkappa por debajo del cual se pudiera evitar la realización de las BOCG en LCR.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de 60 pacientes de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 0 y 99 años en el Hospital de Mérida, desde marzo de 2022 hasta abril de 2023.

Las CLLkappa se realizaron por turbidimetría en un

equipo Optilite de Binding Site (Birmingham, UK).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron curvas operador receptor (ROC), donde se compararon áreas bajo la curva (AUC). A partir de la curva ROC obtenida, se pudo obtener el punto de corte de CLLkappa con el cual no sería necesario realizar las BOCG. El tratamiento estadístico se hizo mediante SPSS.

#### Resultados:

AUC (IC95%)	Punto de corte	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPN	VPP
0,873 (0,706-1,000)	0,290	88,9 (54,0-99,8)	84,3 (71,6-92,0)	99,7	50,0

Tabla 1: Resultados de precisión diagnóstica de CLLkappa.

**Conclusión:** Según el índice de Youden (punto de especificidad y sensibilidad máximo conjunto) y del valor predictivo negativo (97,9) obtenido, se podría prescindir de la determinación de las BOCG en aquellos pacientes con resultados inferiores en CLLkappa de 0,290 mg/dL.

Esto supondría un avance a la hora del diagnóstico, puesto que la prueba de las BOCG tarda más tiempo en realizarse y supone un mayor esfuerzo. Por tanto, si el valor es inferior al valor del punto de corte (0,290), se puede orientar el diagnóstico hacia otra enfermedad diferente a la EM con un 97,9 de probabilidad.

#### Bibliografía:

- Menéndez Valladares, Paloma (2018). Utilidad de las cadenas ligeras libres en líquido cefalorraquídeo como biomarcador de conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida. Sevilla, España.

075

### UTILIDAD DIAGNÓSTICA IN VITRO DE LA TÉCNICA IMMUNOCAP INHIBICIÓN EN LA DETERMINACIÓN DE REACTIVIDAD CRUZADA POR SEROALBÚMINAS BOVINA (BSA)

L.C. Jimenez Ros<sup>1</sup>, E. Martinez De La Puente Molina<sup>1</sup>, I. Garcia Jimenez<sup>1</sup>, M.R. Luquin Vicente<sup>1</sup>, I. Orozco Bilbao<sup>1</sup>, M.D. Martinez Anton<sup>1</sup>, A. El Moutawakil El Alami<sup>1</sup>, R. Perez Garay<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>OSI Ekerraldea Enkarterri Cruces, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo; <sup>2</sup>OSI Ekerraldea Enkarterri Cruces. Clinical Analysis Service, Hospital Universitario Cruces, Immunopathology Group. Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo.

El CAP-inhibición es una herramienta diagnóstica que permite diferenciar entre cosensibilización y reactividad cruzada. La albúmina sérica o seroalbúmina bovina (BSA) es un panalérgeno común que se asocia a un síndrome poco frecuente como es la alergia a la carne de mamíferos y/o de aves.

Se realizó el CAP inhibición en dos casos:

**Caso 1:** paciente que presentó anafilaxia intraoperatoria (hipotensión refractaria y broncoespasmo), coincidiendo con la infusión de Timoglobina®.

**Caso 2:** paciente que presentó una anafilaxia tras la ingesta de morcilla.

Ambos pacientes tenían un Prick Cutáneo positivo a timoglobina, carne conejo y de cerdo cruda.

**Tabla 1.** Resultados de los estudios ImmunoCAP inhibición. Columna 1, ImmunoCAPs seleccionados para los estudios de inhibición. Columna 2, resultados sin inhibir. Columnas sucesivas, resultados inhibición en kU<sub>A</sub>/l y en porcentaje con los distintos inhibidores utilizados. (Comunicación 075)

Extractos/ componentes a Inhibir	P1 slgE (kU <sub>A</sub> /l)	P 2 slgE (kU <sub>A</sub> /l)	1-slgE inhibidor Albúmina	1-Albúmina-inhibición	2-slgE Albúmina-inhibidor	2-Albúmina-inhibición	1-slgE inhibidor Timoglobulina	1-Timoglobulina-inhibición	2-slgE inhibidor Timoglobulina	2-Timoglobulina-inhibición	1-slgE inhibidor suero de conejo	Co-nejo-inhibición	2-slgE Inhibidor suero de conejo	2-CAP-inhibición	1-slgE Inhibidor Suero de cerdo	1-Cer-do-inhibición	2-slgE Inhibidor Suero de cerdo	2-CAP-inhibición
e82-Epitelio de conejo	0,08	5,58	0,02	50%	1,82		0,02	50%	1,95		0		0,37	<b>95,12%</b>	0,37		2,69	
e83-Epitelio de cerdo	0,05	1,66	0,02	33%	0,89		0,02	33%	0,64		0,02		0,46	33,33%	0,46		0,72	
e20-Proteínas de suero conejo	0,33	27,3	0,10	10%	9,5		0,09	19%	6,01		0		0,44	<b>86,31%</b>	0,44		10,1	
e211-Proteínas orina conejo	0,00	2,66	0,00		0,95	22,13%	0,00		0,56		0		0,49	<b>94,26%</b>	0,49		1,21	
e204-nBos d 6-BSA albúmina sérica vaca	0,02	0,26	0,00		0,08		0,01		0,07		0,01		0,51	12,50%	0,51		0,48	
e220-nFel d 2-albúmina sérica gato	0,73	58	0,25		20,6		0,24		19,54		0,15		0,77	26,34%	0,77		28,4	
e222-nSus s-albúmina sérica Cerdo	0,06	2	0,02	33%	0,96		0,02	33%	0,95	33%	0,31		0,02	21,78%	0,02		0,3	<b>70,30%</b>

**Material y Métodos:** Determinación in vitro de IgE total e IgE específica (IgEs) por FEIA, Instrumento Phadia™ 1000, Thermo Fisher Scientific, Prick Test y CAP Inhibición.

Muestra suero (paciente y control), inhibidores (i) (Albúmina humana®, Timoglobulina®, suero conejo y cerdo (100ml suero + 200mL i)).

Calculo de inhibición:  $1 - (\text{IgEs inhibida}/\text{IgEs basal}) * 100$

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusiones:** El CAP-inhibición es útil para discriminar entre cosensibilización y reacción cruzada cuando otras técnicas aportan resultados dudosos, ayudando a confirmar el diagnóstico.

En el primer caso los resultados de la inhibición no fueron concluyentes con la Timoglobulina®, ya que no se observó inhibición con el suero de conejo ni de cerdo, posiblemente por una ausencia de exposición al alérgeno primario y niveles basales <1 kU<sub>A</sub>/l.

Sin embargo, en el caso 2 no se observó inhibición con albúmina humana ni Timoglobulina®, pero si se observó inhibición con suero de conejo y cerdo. Por lo que los resultados muestran una sensibilización primaria al epitelio, proteínas séricas y urinarias de conejo con una reactividad cruzada con el suero de cerdo y gato

## 076

### VALIDACIÓN DE UN PUNTO DE CORTE DE ANTICUERPOS IGA ANTI-TRANSGLUTAMINASA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

C. Lallave Hernández, N. López Barba, B. Nafría Jiménez, A. Garrido Chércoles, J. Barado Hualde.

Hospital Donostia, San Sebastián.

**Introducción:** Los nuevos criterios de las guías de la

Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) permiten diagnosticar la enfermedad celiaca (EC) en pacientes pediátricos sin realizar biopsia intestinal si los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG) son  $\geq 10$  veces el límite superior de normalidad (10X LSN) y los antiendomiso (anti-EMA) resulten positivos en una nueva muestra. La falta de estandarización en la determinación de los anti-tTG hace que una misma muestra según el método utilizado pueda superar o no el límite 10X LSN. En un trabajo previo en una población seleccionada cuyo criterio de inclusión era la petición por primera vez de anti-tTG y anti-EMA obtuvimos un punto de corte para los anti-tTG de >27 U/mL en niños y >34 U/mL en adultos que tenían una especificidad del 100% en el diagnóstico de la EC (1).

**Objetivos:** Validar los puntos de corte de anti-tTG obtenidos para el diagnóstico de la EC en el estudio anterior en niños y adultos. Valorar el seguimiento de los facultativos de los nuevos algoritmos en EC publicados en las guías clínicas.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes a los que se ha solicitado anti tTG entre los años 2020-2022. Se ha excluido a los pacientes con déficit de IgA. Los anti-tTG se procesaron en el ImmunoCAP 250 (EliA Celikey ThermoFisher). El diagnóstico definitivo se ha establecido por la revisión de la historia electrónica. En algunos casos no se ha llegado a un diagnóstico final. La mayoría de estos pacientes están pendientes de la biopsia intestinal.

**Resultados:** Se han realizado 48967 determinaciones de anti-tTg 26.5% en pacientes pediátricos y 73.5% en adultos. Se selecciona en los niños los resultados superiores a 27 U/mL y en adultos los superiores a 34 U/mL. Los pacientes que tienen resultados de anti-tTg anteriores al periodo de estudio no son contabilizados. Se eliminan los resultados repetidos, considerando solamente el primero realizado ese año y se revisan las historias clínicas. Los resultados son:

Anti-tTg	Niños >27 U/mL	Adultos > 34 U/mL
EC	51	59
No EC	5	0
No diagnóstico	6	25

Anti-tTg	2020		2021		2022	
	Niños >27 U/ mL	Adultos >34 U/ mL	Niños >27 U/ mL	Adultos >34 U/ mL	Niños >27 U/ mL	Adultos >34 U/ mL
EC	13	16	23	28	15	15
No EC	1	0	1	0	3	0
No diagnóstico	0	2	1	8	5	15

**Conclusiones:** En nuestra población y por nuestro método un valor de anti-tTg superior a 34 U/mL en adultos es diagnóstico de EC. En los pacientes pediátricos el punto de corte de 27 U/mL es diagnóstico de EC en 51 de los 56 pacientes (91%). Los cinco pacientes no diagnosticados presentan una EC potencial (HLA compatible). Existen diferencias en el diagnóstico de la EC entre niños y adultos. En este último grupo, los algoritmos diagnósticos muchas veces no se siguen: se instaura una dieta sin gluten sin realizar la biopsia, en casos dudosos no se solicita el tipaje HLA o los anti-EMA e incluso se ignora un resultado positivo de anti-tTG.

#### Bibliografía:

1. Barado Hualde J et al. Screening de la enfermedad celiaca mediante anticuerpos IgA anti-transglutaminasa y anti-endomisio. XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico (2020).

077

### VALORES DE REFERENCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA IGA: MARCANDO LA DIFERENCIA ENTRE NIÑOS Y ADULTOS

J.M. Cabo Del Riego<sup>1</sup>, M.J. Núñez Iglesias<sup>2</sup>, T. Álvarez Fernández<sup>1</sup>, A. Mateo Guerra<sup>1</sup>, A. Ibietatorremendia Gómez<sup>1</sup>, A. Blanco Hortas<sup>3</sup>, S. Novío Mallón<sup>2</sup>, M. Freire-Garabal Núñez<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; <sup>2</sup>Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; <sup>3</sup>Unidad de Investigación. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; <sup>4</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

**Introducción:** La base de las nuevas directrices se la Sociedad Europea de Pediatría y Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) para el diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC) publicadas en 2012 y revisadas en 2020 implican la omisión de la biopsia en niños y adolescentes en casos bien seleccionados; en adultos existe una clara diferencia respecto a los niños, predominando las formas atípicas, con menor positividad de la serología y formas histológicas más leves por lo que, en adultos, la biopsia sigue siendo obligatoria.

**Objetivo:** Establecer un umbral para adultos de mayor seguridad para disminuir seronegativos.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de rendimiento diagnóstico de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (IgA-TG2) en adultos. La determinación de los anticuerpos IgA-TG2 + la determinación de IgA total se estableció como primer criterio diagnóstico (algoritmo del Ministerio Español). La confirmación en resultados positivos se realizó mediante anticuerpos anti endomisio IgA (IgA-EMA) y en déficit de IgA se determinaron los Ac anti gliadina deaminada IgG (IgG-GDP).

Metodología análisis de anticuerpos: IgA-TG2 fluoroinmunoensayo (Thermofisher Cientific®), IgA-EMA Inmunofluorescencia indirecta (IFI AESKU®), IgG-GDP (Thermofisher Cientific®) acreditadas norma UNE-EN-ISO 15189. Biopsia: grados de MARSH-Oberhuber. Estudio aprobado por el CE de Galicia (2019/098).

**Resultados:** Se evaluaron los datos histológicos de la biopsia intestinal de 264 pacientes adultos (65% mujeres) entre 15-87 años (media 46,7). 175 diagnóstico de EC, 85 no/no concluyente EC y 5 dermatitis herpetiforme (DH). Se realizaron curvas ROC de rendimiento diagnóstico para EC (protocolo del ministerio español) y para atrofia duodenal Marsh 3a-c. Análisis ROC sobre EC = AUC 0.888 (0.848 – 0.927) Cutpoint (Youden) 9 Cutpoint (Se=Sp) 3.8; Análisis ROC sobre atrofia duodenal = AUC 0.860 (0.815-0.905) Cutpoint (Youden) 8 Cutpoint (Se=Sp) 5.1. Se calcularon las medianas para IgA-TG2 en los distintos grados de atrofia duodenal: Grado 0= 3.1 (2.1 – 4.8) Grado 1= 0.4 (0.2 – 2.5); Grado 2 = 4.0 (3.3 – 9.7); Grado 3a= 14.0 (1.2 – 116); Grado 3b= 60.0 (18.0 – 142); Grado 3c= 98.0 (22.0 – 339) p <0.001 (test de Kruskal-Wallis). Se describe un 24.57% de seronegativos en adultos utilizando el cut-off de 8U/mL (utilizado para aplicar las guías ESPGHAN), de ellos el 13.14 % presentan valores de IgA-TG2 entre 2-8U/mL (4% entre 5.1-8 y 9.14 % entre 2.1-5U/mL).

**Conclusiones:** En la EC adultos como en niños, existe una correlación entre los niveles de IgA-TG2 y el grado de lesión histológica, lo cual permitiría predecir la presencia de atrofia vellositaria en valores altos, pero también existe un alto porcentaje de seronegativos, especialmente en grados bajos de lesión histológica y formas leves de la enfermedad. Para aumentar la sensibilidad de la prueba y disminuir falsos negativos recomendamos utilizar para adultos un cut-off de IgA-TG2 más bajo: positivo >5U/mL (ROC Se=Es para atrofia); 2-5U/mL, zona gris, borderline, que según nuestro estudio reduciría un 13.1% seronegativos. En valores bajos o indeterminados es de especial interés una prueba de confirmación con IgA-EMA (no así en valores altos) y las pruebas genéticas, para obtener más evidencia previa a la realización de la biopsia.

#### Bibliografía:

- Grupo de trabajo del protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca. Protocolo para el Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celiaca; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Madrid, Spain; Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS): Canary Islands, Spain, 2018.
- Husby, S.; R.; Castillejo, G.; et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2020, 70, 141–157.
- Rodrigo Sáez L, Diferencias entre la enfermedad celiaca infantil y del adulto. Rev. esp. enferm. dig. vol.103 (5) 2011.

## 078 VALORES EN LA ZONA GRIS DE LOS ANTICUERPOS ANTI-TRANSGLUTAMINASA TISULAR DE TIPO IGA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

L. Mayor García, M.M. De Paula Ruiz, G. Pastor Lomo, A. Carrasco Mora, A. Barreiro Lusquiños, L. García Díaz, V. Cámara Hernández.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introducción:** La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune que daña al revestimiento del intestino delgado tras la ingesta de gluten. El diagnóstico se basa en los síntomas del paciente y su historia clínica y familiar. Se apoya en pruebas serológicas (anticuerpos anti-péptidos desaminados de gliadina, anti-transglutaminasa tisular y anti-endomisio), pruebas histológicas (biopsia intestinal) y pruebas genéticas (estudio HLA).

Desde el laboratorio las pautas de diagnóstico para la EC recomiendan iniciar las pruebas con transglutaminasa tisular de isotipo IgA (AATGt-IgA) combinada con la medición de IgA total en suero. Teniendo en cuenta las guías ESPGHAN se considera que valores de AATG-IgA  $\geq 10 \times$  LSN (límite superior de normalidad) son valores diagnósticos de EC sin necesidad de realizar biopsia. Valores  $< 5$  U/ml se consideran negativos y la zona gris está comprendida entre 5-10 U/mL.

**Objetivo:** Evaluar si los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de tipo IgA mediante ELISA en "zona gris" ( $>5$  a  $<10$  U/mL) están asociados mayoritariamente con pacientes que desarrollan enfermedad celíaca asociando el diagnóstico a un HLA de riesgo.

**Material y Método:** Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico en el que se recogen las determinaciones de AATGt-IgA de marzo de 2022 a marzo de 2023.

Las determinaciones de AATGt-IgA son realizadas en el equipo Immunocap 250 (ThermoFisher) La técnica utiliza anticuerpos recombinantes humanos de antitransglutaminasa tisular.

**Resultados:** Se recogen 5684 pacientes con determinación de AATGt-IgA, de los cuales 69 presentan resultados comprendidos entre 5-10 U/mL. De ellos, 34

(49%) estaban ya diagnosticados de EC y se les pedía la determinación para realizar seguimiento, 22 (32%) fueron diagnosticados de otras patologías y se descartó EC. Los restantes 15 (19%) pacientes presentaban sospecha clínica elevada por lo que se continuó el estudio con la determinación de HLA. De este grupo un 13% fueron clasificados como riesgo bajo y el **87%** restante obtuvieron resultados de HLA que sugieren un **riesgo moderado-grave** de padecer EC.

**Discusión:** La actualización de la Guía ESPGHAN 2020 valora la realización de biopsia en niños sintomáticos con AATGt-IgA no positivos, una vez descartada la posibilidad de falsa seronegatividad. Asimismo propone la determinación de HLA en pacientes sin AATGt-IgA positivos en los que está indicada la biopsia intestinal. En nuestro estudio los pacientes no diagnosticados pero con sospecha de EC que presentan anticuerpos AATGt-IgA en zona gris son pacientes jóvenes con edades comprendidas entre los 3 y los 23 años, y de ellos el 87% presentan HLA riesgo moderado-alto. Además, existen estudios realizados en el Immunocap 250 que muestran un VPP (valor predictivo positivo) del 99 % con  $2 \times$ LSN (20 EliA U/ml) y un VPP del 100% con  $5 \times$ LSN (50 EliA U/ml). La decisión de hacer biopsia depende de edad de los pacientes y de los síntomas, pero es importante detectar este subgrupo de pacientes para hacer un seguimiento estrecho a pesar de presentar serología negativa.

**Conclusiones:** Los pacientes con resultados de AATGt-IgA dentro de la zona gris deben ser evaluados y hacerles seguimiento ya que tienen una elevada probabilidad de tener un HLA compatible con el desarrollo de EC.

### Bibliografía:

- European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition guidelines for the diagnosis for coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach J Pediatr Gastroenterol Nutr., 54 (2012), pp. 136-160
- Riechmann, E. R., De Villasante, G. C., Pascual, M. A., Aliaga, E. D., Allué, I. P., Sánchez-Valverde, F., & Koninckx, C. R. (2020). Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Anales De Pediatría, 92(2), 110.e1-110.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.001>



## GENÉTICA Y TÉCNICAS MOLECULARES

079

## ¿DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA VERSUS ESTUDIO GENÉTICO DE LOS POLIMORFISMOS DE LA MTHFR ANTE UN EVENTO TROMBÓTICO?

E. Criado Álamo<sup>1</sup>, J. Cuenca Alcocel<sup>2</sup>, E. Gutiérrez Romero<sup>1</sup>, N. Fernández Mosteirín<sup>1</sup>, J.M. Calvo Villas<sup>1</sup>, S. Izquierdo Álvarez<sup>1</sup>, R. González Tarancón<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>2</sup>Hospital Obispo Polanco, Teruel.

**Introducción:** La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo asociado al desarrollo de algunos eventos trombóticos. El polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en heterocigosis es frecuente y se ha asociado a niveles discretos o moderadamente elevados de homocisteína, de la misma forma que el polimorfismo A1298C. Su detección ha formado parte del estudio genético de trombofilia en los últimos años. Algunos estudios concluyen que parece que la presencia combinada de los polimorfismos C677T y A1298C podría estar asociada a hiperhomocisteinemia, así como la presencia de alguno de los polimorfismos en homocigosis, si bien existe cierta controversia.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes homocigotos para el polimorfismo C677T o el polimorfismo A1298C de la MTHFR, heterocigotos compuestos para ambos polimorfismos, y homocigotos para uno de los polimorfismos y heterocigotos a la vez para el otro polimorfismo que habían sufrido un evento trombótico con estudio genético de trombofilia y niveles de homocisteína determinados en nuestro centro y evaluar la eficiencia de la determinación de los polimorfismos de la MTHFR dentro del estudio genético de trombofilia hereditaria.

**Material y método:** Estudio descriptivo retrospectivo de muestras de pacientes con evento trombótico y estudio genético de trombofilia con determinación de los niveles de homocisteína en nuestro hospital durante el periodo de octubre de 2017 a agosto de 2022, clasificándolos según el resultado genético (homocigoto C677T o A1298C, doble heterocigoto, y homocigoto de un polimorfismo y heterocigoto del otro polimorfismo) y los niveles de homocisteína (>11,1 μmoles/L). Se utilizaron los programas Excel y Jamovi.

**Resultados:** Del total de 2180 pacientes, 376 (17,25%) resultaron homocigotos para uno de los dos polimorfismos de la MTHFR y 371 (17,01%) resultaron heterocigotos para ambos polimorfismos. El 12,67% de los pacientes homocigotos (de uno u otro polimorfismo) presentaban niveles de homocisteína elevados versus al 87,33% que tenían niveles normales (p<0,001). Algunos de los pacientes con hiperhomocisteinemia habían tenido trombosis venosa profunda (TVP), Tromboembolismo pulmonar (TEP), accidentes cerebrales transitorios, problemas de fertilidad entre otros eventos trombóticos. El 7,4% de los pacientes dobles heterocigotos presentaban niveles elevados de homocisteína versus al 92,6% que tenían niveles normales (p<0,001, diferencias estadísticamente significativas).

**Conclusión:** El 87,33% de los pacientes con alguno de los polimorfismos de la MTHFR en homocigosis presentaban niveles de homocisteína normales. El 94% con alteraciones de estos polimorfismos en heterocigosis no presentaban homocisteína elevada, y por tanto no tienen el riesgo aumentado de desarrollar evento trombótico. Nuestros resultados son acordes con lo reportado en estudios recientes que han demostrado que no existe asociación entre dichos polimorfismos y el riesgo de trombo, por lo tanto, no sería recomendado el estudio de los polimorfismos C677T y A1298C de la MTHFR. Ante un paciente que haya padecido un evento trombótico se debería estudiar desde el punto de vista genético las mutaciones G20210A en gen protrombina y R506Q en FV Leiden y determinar los niveles de homocisteína, ya que estos reflejan mejor la situación real de estos pacientes con el desarrollo de trombosis.

**Bibliografía:**

1. Levkova M, et al. Comparison between thrombophilic gene polymorphisms among high risk patients. Rom J Intern Med. 2020;58(1):20-26.
2. Arachchillage DJ, et al. Guidelines for thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022;00:1-16.
3. Dautaj A, et al. Hereditary thrombophilia. Acta Biomed. 2019; 90 (10): 44-46.

080

## A PROPÓSITO DE UN CASO. DOS VARIANTES DE HBJ DETECTADAS EN EL ANÁLISIS RUTINARIO DE HBA1C

M. Ortiz Espejo, R. Batanero Maguregui, M.J. Muruzabal, P. Romares Villanueva, C. Esparza Del Valle, R. García Sardina, P. Soblechero Martín, I. San Segundo Val.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción:** Las hemoglobinopatías aparecen como consecuencia de defectos congénitos de la hemoglobina (Hb) que son el resultado de mutaciones en alguno de los genes que codifican las cadenas de globina. Las hemoglobinopatías estructurales son alteraciones hereditarias cualitativas y como consecuencia se puede observar una modificación estructural. El aumento de fenómenos migratorios observado en los últimos tiempos desde regiones con alta frecuencia de hemoglobinopatías ha aumentado su incidencia en nuestro país. La determinación de hemoglobina glicada (HbA1c) para el control de pacientes diabéticos permite detectar la presencia de posibles variantes de hemoglobina.

**Exposición de los casos:** Se describen dos pacientes, a los cuales, en su primera determinación rutinaria de HbA1c por HPLC en un HA8180T de Menarini® se les observa una posible variante de hemoglobina no conocida. En el Servicio de Hematología se confirman nuestros hallazgos mediante electroforesis capilar en un Minicap de Sebia®. Se envían las muestras a nuestro centro de referencia para su análisis genético.

Paciente 1. Mujer de 39 años natural de Moldavia. Se observa la mutación CAC>GAC en el codón 77 del 2º exón del gen Beta en estado heterocigoto que determina el cambio de aminoácido histidina por ácido aspártico en la posición 1 de la región entrehélices EF de la cadena beta codificada por el alelo mutado. Hemoglobinopatía J-IRAN [BETA77(EF1) His>Asp; HBB:c.232C>G]. Paciente 2. Mujer de 23 años de

procedencia española. Se observa la mutación AAG>AAC en el codón 65 del 2º exón del gen Beta en estado heterocigoto que determina el cambio de aminoácido lisina por asparagina en la posición 9 de la hélice E de la cadena beta codificada por el alelo mutado. Hemoglobinopatía J-SICILIA [BETA65(E9) Lys>Asn; HBB:c.198G>C]. Estas variantes, aunque provocan una interferencia con la determinación de HbA1c, no tienen repercusión clínica puesto que las mutaciones no presentan un efecto significativo en la función de la Hb. En estos pacientes podría observarse anemia leve.

**Discusión:** La revisión exhaustiva de los cromatogramas obtenidos en el análisis de la HbA1c y su correcta interpretación aportan valor añadido a los resultados emitidos por el laboratorio ya que ayudan al diagnóstico correcto del paciente.

### 081

#### A PROPÓSITO DE UN CASO: MUTACIONES NO DESCRITAS EN AQUINESIA FETAL

S. Sánchez Asís, F. Berga Montaner, M.I. Vázquez Taveró, B. García García, P.A. Del Castillo Rodríguez, M.A. Ballesteros Vizoso, J.A. Delgado Rodríguez.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** El gen *NUP88* es el responsable de la síntesis de una nucleoporina de la envoltura nuclear. Alteraciones de esta proteína se han relacionado con la presencia de secuencia deformante de aquinesia fetal, un trastorno caracterizado por la disminución de movimientos fetales debido a una función neuromuscular alterada, provocando contracturas congénitas y muerte uterina. Las alteraciones fenotípicas son visibles en diferentes momentos del desarrollo, aunque no suele aparecer en los primeros estadios. El diagnóstico se realiza por hallazgos ecográficos y posterior confirmación por estudio genético.

**Caso clínico:** Mujer embarazada de 33 años a la que se realiza ecografía de control de segundo trimestre. El feto muestra ritmo y frecuencia cardíaca regulares, sin embargo, se observa polihidramnios, edema y artrogriposis. Se realiza amniocentesis y el estudio de QF-PCR y arrays evidencian un feto maculino normal. Por otro lado, el estudio del exoma evidencia la presencia de dos mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen *NUP88*; Una deleción causante de "frameshift" del exón 14/17 (c.1898\_1899delAA) y una inserción causante de una alteración en el splicing del exón 5/17 (c.857+2\_857+3insT), clasificadas como probablemente patogénicas de acuerdo a las recomendaciones de la ACMG. El estudio genético de los padres evidenció la presencia en la madre de la primera mutación, la cual presenta una frecuencia baja y no se ha descrito nunca en homocigosis. Existe descrita una variante similar en el residuo contiguo en heterocigosis compuesta en un feto afecto de aquinesia y clasificada como patogénica previamente en Clinvar. Por otro lado, se encontró la presencia en el padre de la segunda mutación, la cual no se encuentra en las bases de datos de la población general ni de variantes génicas. Finalmente se realizó interrupción del embarazo a las 22 semanas de gestación.

**Conclusiones:** Actualmente los estudios de caracterización del gen *NUP88* en la presencia de secuencia deformante de aquinesia fetal son limitados. Además, los casos descritos de aquinesia fetal portadores de mutaciones

en este gen no suelen encontrarse en homocigosis, por lo que su incidencia es baja. En el caso estudiado, se ha observado la presencia en *NUP88* de dos mutaciones, una de las cuales desconocida, cuya presencia en heterocigosis compuesta ha llevado a aquinesia en el feto. Teniendo en cuenta todo esto, es importante destacar la necesidad del estudio de las diferentes variantes que pueden afectar a *NUP88* en casos de aquinesia fetal para mejorar y facilitar el diagnóstico mediante estudio genético.

### 082

#### ACIDEMIA PROPIÓNICA NEONATAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Robles Navas, P. Sempere Rincón, C. Navarro Seller, M.L. Juliá Sanchis, R. Molina Gasset.

*Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy.*

**Introducción:** La acidemia propiónica neonatal es un trastorno del metabolismo originado por un déficit enzimático de propionil CoA carboxilasa. Se hereda de manera autosómica recesiva y su incidencia es 1:100.000 recién nacidos. Existen tres formas de presentación: la aguda neonatal, que es la más común y se manifiesta en las primeras semanas de vida, la crónica intermitente y la lentamente progresiva. Analíticamente, estos pacientes se caracterizan por presentar un aumento de ácidos orgánicos en suero y orina, hiperamonemia, cistinuria y lisinuria.

**Exposición del caso:** Recién nacido a término de 7 días de vida, hijo de padres consanguíneos, que acude a urgencias por presentar fiebre, vómitos y somnolencia, se administra tratamiento y se solicitan pruebas complementarias.

En el primer informe de laboratorio destaca gasometría arterial con valores de pH normales, cuerpos cetónicos en orina negativo, hiperamonemia (211 µg/dL), creatinina 1,94 mg/dL y neutropenia 1,21 miles/µL. Ante estos resultados se decide ingreso al servicio de pediatría y se inicia estudio ampliando analítica con aminoácidos en suero y orina, ácidos orgánicos y acilcarnitinas.

**Aminoácidos en orina:** Taurina 692,0 mmol/mol (8 - 226), Ácido aspártico 58,0 mmol/mol (2 - 12), Lisina 174,0 mmol/mol (22 - 171).

**Aminoácidos en suero:** Aumento de ácido glutámico, serina, histidina, taurina, leucina, ornitina, tirosina.

**Ácidos orgánicos:** Ácido 3-OH-propiónico 96 (<13), ácido metilcítrico 211 (<8).

**Acilcarnitinas:** C3 Propionilcarnitina 15,63 µmol/L (0,37 - 3,73).

Con estos resultados se describe el perfil de aciduria propiónica: aumento de ácido 3-OH-propiónico, aumento de C3 Propionilcarnitina y lisinuria, por lo que se solicita estudio genético que reporta: paciente portador en homocigosis de la variante c.1409T>G; p.(Leu470Arg) en el gen *PCCA*.

El paciente es diagnosticado de acidemia propiónica neonatal y se decide valoración por el Servicio de Metabolopatías para continuar estudio.

**Discusión:** La acidemia propiónica está causada por la deficiencia en la actividad propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial dependiente de biotina y necesaria para la transformación de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA. La PCC es un heteropolímero compuesto por dos tipos de subunidades α y β, codificadas por los genes *PCCA* y *PCCB*. Se caracteriza por la presencia de altas concentraciones

de ácido propiónico libre en sangre y orina, este exceso provoca el aumento de metilcitrato, 3-OH-propionato en orina, hiperamonemia y la hiperglicinemia que presentan estos pacientes.

Los estudios iniciales ante la sospecha de errores innatos del metabolismo deben incluir: antecedentes familiares, hemograma, uroanálisis, gasometría arterial, perfil bioquímico completo, amonio, cuantificación de aminoácidos en plasma y orina, ácidos orgánicos en orina y lactato plasmático.

El paciente no presentó acidosis metabólica, manteniendo valores de pH normales durante la estancia hospitalaria, además se realizó estudio genético a los padres que resultaron ser heterocigotos para el gen implicado, siendo un caso claro de consanguinidad.

Los errores innatos de metabolismo son un reto para el laboratorio clínico ya que demuestra que es necesario el conocimiento en el área de metabolopatías, ya que, si se detectan a tiempo, permiten el diagnóstico precoz mediante estudios bioquímicos, enzimáticos y genéticos.

#### Bibliografía:

1. Campistol J, Boveda MC, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónicametilmalónica-isovalérica. *Anales españoles de Pediatría*. Primer Congreso Nacional de Errores Congénitos del metabolismo de la AEP 1997; (89): 9-15.
2. Fuertes Moure A, Centeno Jiménez M, Álvarez GarcíaRovés R, Gil Villanueva N, et al. Acidemias propiónica y síndrome QT largo: una asociación potencialmente grave. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(4):281-2.

### 083

#### ACIDEMIA PROPIÓNICA, A PROPÓSITO DE UN CASO

F.J. García Fernández<sup>1</sup>, I. Sanz Lobo<sup>1</sup>, N. Trapiella Pereiro<sup>1</sup>, A.E. García Fernández<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General de Tomelloso, Tomelloso; <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.

**Introducción:** La acidemia propiónica es una enfermedad metabólica rara, hereditaria y autosómica recesiva, causada por la deficiencia de la enzima propionil-CoA carboxilasa, que interviene en el metabolismo de los aminoácidos y los ácidos grasos. La enfermedad presenta una muy baja prevalencia, afectando a alrededor de 1 de cada 100,000 nacimientos en todo el mundo. Su detección se puede realizar mediante el estudio de acilcarnitinas en sangre seca, incluida en diferentes comunidades autónomas, dentro del sistema nacional de salud, dentro del cribado neonatal ampliado (prueba del talón). Si bien no se realiza el cribado o el resultado negativo no fuese correcto, su diagnóstico a posteriori se puede complicar.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de un niño de 2 años de edad, con antecedentes familiares de enfermedades metabólicas. Los padres acuden al hospital porque presenta fiebre, vómitos y letargia. Al examen físico, se encontró un estado general disminuido y deshidratación leve.

Datos de hemograma y bioquímica: Se realizó un hemograma completo que mostró una anemia leve. En

cuanto a los resultados de los exámenes bioquímicos, se encontró un aumento en los niveles de amonio (200  $\mu\text{mol/L}$ , valor normal: 15-60  $\mu\text{mol/L}$ ), acidosis metabólica con un pH arterial de 7.23 (valor normal: 7.35-7.45).

Durante el ingreso se amplió la bioquímica y se solicitaron diferentes parámetros entre ellos ácidos orgánicos que pudiesen estar asociados a la acidosis metabólica. A destacar se obtuvo un aumento en los niveles de ácido propiónico (2.8 mmol/L, valor normal: < 0.4 mmol/L) y cetona 3-hidroxiacetato (6.2 mmol/L, valor normal: < 0.5 mmol/L), y una disminución en los niveles de bicarbonato (14 mmol/L, valor normal: 22-28 mmol/L).

Con base en los datos analíticos, se sospechó de una acidemia propiónica y se realizó un análisis genético realizando una secuenciación completa de la región codificante mediante secuenciación Sanger para confirmar el diagnóstico. El resultado de la prueba confirmó la presencia de dos mutaciones heterocigóticas en el gen PCCA (13q.32.3), que codifica para la subunidad alfa de la propionil-CoA carboxilasa, lo que confirmó el diagnóstico de acidemia propiónica.

**Conclusión:** La acidemia propiónica es una enfermedad metabólica rara causada por la deficiencia de la enzima propionil-CoA carboxilasa, con una baja prevalencia en la población. El diagnóstico se basa en los datos de laboratorio que tiene un papel fundamental en el estudio bioquímico y genético de la entidad. Cursa con niveles elevados de ácido propiónico y amonio, y se confirma con una prueba genética. El tratamiento incluye la restricción de proteínas en la dieta, la terapia de rehidratación, y el uso de suplementos nutricionales como la carnitina y metionina. El paciente inició tratamiento de inmediato con terapia de rehidratación, administración de bicarbonato y restricción de proteínas en la dieta. También se inició el tratamiento con carnitina y metionina para ayudar a reducir los niveles de ácido propiónico y mejorar la función metabólica. Se programaron visitas de seguimiento regulares para evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar la terapia en consecuencia.

#### Bibliografía:

1. Shchelochkov, Oleg A., et al. "Severity modeling of propionic acidemia using clinical and laboratory biomarkers." *Genetics in Medicine* 23.8 (2021): 1534-1542.
2. Collado, M. Sol, et al. "Biochemical and anaplerotic applications of in vitro models of propionic acidemia and methylmalonic acidemia using patient-derived primary hepatocytes." *Molecular genetics and metabolism* 130.3 (2020): 183-196.

### 084

#### ALBINISMO OCULOCUTÁNEO: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Colastra Ugena, A. Peña Cabia, M. Guerrero Llobregat, I. Pereira González, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

**Introducción:** El albinismo oculocutáneo es un trastorno genético caracterizado por un espectro de hipopigmentación cutánea, capilar y ocular, que varía desde pigmentación reducida o ausente hasta pigmentación localizada. Con frecuencia se asocia a nistagmo, fotofobia y disminución de la agudeza visual. Presenta alta variabilidad clínica que se

correlaciona con la actividad residual de la tirosina. Además, puede cursar, o no, con disminución de la melanina.

El albinismo oculocutáneo de tipo 1 (OCA1) está causado por mutaciones en el gen de la tirosinasa (TYR). Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 y contiene la información genética necesaria para codificar una enzima encargada de la síntesis de melanina. Se trata de una enfermedad con un patrón de herencia autosómico recesivo.

El albinismo es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia de 1-9/100.000.

**Exposición del caso:** Mujer de 19 años con antecedentes personales de hipermetropía y astigmatismo, con sospecha diagnóstica de distrofia macular. La paciente refiere perder progresivamente visión central.

Se realiza un exoma clínico dirigido a genes relacionados con distrofias hereditarias de retina, no detectándose ninguna variante susceptible de explicar el fenotipo de la paciente.

Se revisa el caso y se decide ampliar el estudio a genes relacionados con albinismo, atendiendo al fenotipo compatible con esta enfermedad, presentando máculas planas con ausencia de fovea. En este reanálisis del exoma se detectan diferentes variantes genéticas en el gen *TYR*:

- c.405del (p.Phe135Leufs\*6) en heterocigosis, clasificada como probablemente patogénica.
- c.575C>A (p.Ser192Tyr) en heterocigosis, clasificada de significado clínico incierto.
- c.1205G>A (p.Arg402Gln) en homocigosis, clasificada de significado clínico incierto.

La detección de dichas variantes es compatible con la clínica y fenotipo de la paciente.

Se solicita estudio de segregación familiar a los progenitores para determinar la fase (cis/trans) de las variantes detectadas, ya que variantes patogénicas en el gen *TYR* se asocian a albinismo oculocutáneo tipo IA y IB (patrón de herencia autosómico recesivo). Tras el análisis, la variante p.Arg402Gln está en fase cis con la variante p.Ser192Tyr y ambas están en fase trans con la variante p.Phe135Leufs\*. La variante p.Arg402Gln es considerada un alelo hipomorfo y en combinación con la variante p.Ser192Tyr en cis se estima que tiene un efecto de pérdida de función igual o superior a una variante patogénica en el gen *TYR*.

La paciente es portadora en heterocigosis compuesta para las variantes probablemente patogénicas en el gen *TYR*, resultado compatible con el fenotipo descrito y, por tanto, diagnóstico de la enfermedad.

**Discusión:** El albinismo es una enfermedad que se expresa de forma muy variable, lo que hace muy importante realizar el estudio genético más idóneo a las personas con clínica compatible, para así poder correlacionar las alteraciones genéticas encontradas con los diferentes fenotipos.

El estudio de segregación familiar tiene un papel fundamental en el diagnóstico de esta enfermedad, por lo que es imprescindible ofrecer un adecuado asesoramiento genético para poder establecer los riesgos y dar un consejo reproductivo necesario para futuros embarazos.

#### Bibliografía:

- ManciniAJ and Krowchuk DP. Albinisme. Dermatologie de L'enfant. 2019; 379–82. doi:10.1016/b978-2-294-75852-2.00060-2
- Orphanet: Albinismo Oculocutaneo [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=IT&Expert=55](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=55)

## 085

### INFLUENCIA DE GENES CYP3A EN EL METABOLISMO DE TACROLIMUS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

J.L. Rubio Prieto<sup>1</sup>, D. Núñez Jurado<sup>1</sup>, J. Montenegro Martínez<sup>1</sup>, H.C. Macher Manzano<sup>1</sup>, M.C. Sánchez Pozo<sup>1</sup>, J.L. García De Veas Silva<sup>1</sup>, M.Á. Gómez Bravo<sup>1</sup>, A.M. Rubio Calvo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>2</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** El análisis farmacogenético del gen *CYP3A5* y, en menor medida, de *CYP3A4* ha sido ampliamente estudiado en el trasplante renal. Actualmente existen varias guías clínicas recomendando el ajuste inicial de la posología del tacrolimus en función del genotipo de *CYP3A5* y, en el caso de la de la Red Nacional de Farmacogenética francesa (RNPGx), la potencial utilidad del análisis del alelo *CYP3A4\*22*. Sin embargo, existen muchos menos estudios en trasplante hepático y no hay recomendaciones en las guías clínicas sobre cómo ajustar la posología de tacrolimus cuando genotipos de paciente e hígado donado difieren en estos genes.

**Objetivos:** El objetivo del estudio es analizar cómo los polimorfismos en los genes *CYP3A5* y *CYP3A4* presentes en los genotipos de los propios pacientes de trasplante hepático y sus correspondientes injertos afectan al metabolismo del inmunosupresor tacrolimus.

**Material y métodos:** Se analizaron los polimorfismos *CYP3A5\*3*, *CYP3A5\*6* y *CYP3A5\*7*; y *CYP3A4\*1B* y *CYP3A4\*22* de un total de 44 biopsias de pacientes de trasplante hepático y sus respectivos donantes mediante PCR a tiempo real utilizando el sistema OpenArray™ PGx Express 120 panel (Thermo Fisher™). El fenotipo metabolizador intermedio o estándar fue asignado a aquellos pacientes cuyos genotipos tanto propio como del injerto fueron homocigotos para *CYP3A5\*3* y *CYP3A4\*1A*, y desde ahí se les asignó un fenotipo en función de la cantidad de alelos *CYP3A5\*1*, *CYP3A4\*1B* y *CYP3A4\*22* que portaran en total receptor e hígado donado.

Además se recopilaron el peso, la dosis inicial de tacrolimus tras el trasplante y los primeros niveles de tacrolimus en sangre de los pacientes. Para hallar posibles diferencias en las concentraciones ajustadas por dosis (C<sub>0</sub>/dosis, en miligramos/kilogramo/día) se realizó un test de Kruskal-Wallis en Rstudio Build 446.

**Resultados:** Los resultados se muestran en la tabla 1. No se observaron diferencias significativas entre grupos tras el análisis estadístico; no obstante, se puede observar que los metabolizadores ultrarrápidos muestran unas concentraciones basales inferiores al resto de grupos, con la media, mediana y primer y tercer cuartil más bajo que el resto de pacientes.

Fenotipo	n	Media C0/dosis (D.E.)	Mediana C0/dosis (R.I.Q.)	P25	P75
Súperlento	2	103,30 (100,44)	103,03 (141,95)	32,00	174,05
Lento	3	70,37 (22,88)	67,50 (22,85)	58,28	81,03
Intermedio	24	68,58 (37,40)	71,13 (55,06)	37,73	92,79
Rápido	11	72,34 (29,30)	76,80 (36,75)	47,93	83,28
Ultrarrápido	4	44,39 (21,95)	46,27 (31,22)	28,78	60,00

Tabla 1: Concentración de tacrolimus en sangre tras inicio de inmunosupresión normalizada por dosis, en miligramos/kilogramo/día. D.E.: Desviación estándar; R.I.Q.: Rango intercuartílico. P25/P75: percentil 25 y 75.

**Conclusión:** No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de tacrolimus normalizados por dosis de pacientes debido, probablemente, a la gran variabilidad en posología entre pacientes, tamaño muestral insuficiente para realizar un análisis con la potencia estadística adecuada y otras variables no tenidas en cuenta como otros polimorfismos genéticos, hematocrito, albúmina, edad, etc. Sin embargo, la menor concentración media y mediana de tacrolimus en los pacientes ultrarrápidos pueden ser prometedores respecto a la implantación de la farmacogenética en los protocolos de inmunosupresión en el trasplante hepático.

#### Bibliografía:

- J.B. Woillard, L. Chouchana, N. Picard, *et al.* Pharmacogenetics of immunosuppressants: state of the art and clinical implementation—recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie*, 72 (2) (2017), pp. 285-299.
- Hannachi, I., Chadli, Z., Kerkeni, E. *et al.* Influence of CYP3A polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Pharmacogenomics J* 21, 69–77 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41397-020-00179-4>
- Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, Wang D, Vinks AA, He Y, Swen JJ, Leeder JS, van Schaik R, Thummel KE, Klein TE, Caudle KE, MacPhee IA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Jul;98(1):19-24.

086

## APLICACIÓN DE LA QF-PCR EN LA SOSPECHA DE TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS. IMPORTANCIA DE UN BUEN DISEÑO DE PRIMERS

M. Palomino Alonso<sup>1</sup>, C. Amil Manjón<sup>1</sup>, B. Luis Sánchez<sup>2</sup>, Y. Pérez Arnaiz<sup>1</sup>, F.J. Fernández Martínez<sup>1</sup>, I. Gómez Manjón<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** La QF-PCR (*Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction*) es una técnica molecular basada en la amplificación de secuencias genómicas repetitivas (STR altamente polimórficos) localizadas en los cromosomas de interés. El análisis del número de fragmentos por cromosoma y su intensidad de fluorescencia

relativa, permite determinar el número de los mismos en las células fetales.

Es una técnica rápida (24-48h) y coste-efectiva que habilita a la pareja a la toma de decisiones en relación al manejo y continuidad o no del embarazo.

**Exposición del caso:** Gestación de 12+4 semanas donde se identifican alteraciones ecográficas (translucencia nucal >p99, megavejiga, riñones hiperrefringentes y Tetralogía Fallot). Riesgo combinado >1/5. Se obtiene biopsia de vellosidad corial para diagnóstico genético prenatal.

Se realiza diagnóstico rápido de aneuploidías más frecuentes en recién nacidos mediante QF-PCR. Complementariamente, se establecen dos cultivos celulares en paralelo para obtener el cariotipo fetal y disponer de material para estudios genéticos adicionales (array-CGH).

En la QF-PCR, se emplearon *primers* específicos diseñados para cubrir regiones localizadas a lo largo de los cromosomas 13, 18, 21 y par sexual. Como resultado, se estableció dotación cromosómica normal de los pares 18, 21, X e Y, sin embargo, se observaron picos de fluorescencia adicional en varios marcadores del cromosoma 13.

Para el citado par cromosómico, se utilizaron de manera específica 6 *primers* (Tabla 1). De éstos, en uno se observaban tres picos de fluorescencia con ratio 1:1:1 (tres alelos diferentes. Patrón trialélico) y en tres dos picos con ratio 2:1 (dos alelos diferentes, uno de ellos doblemente representado. Patrón dialélico). Teniendo en cuenta estas regiones se podría concluir que el feto era portador de trisomía 13. No obstante, un marcador mostraba patrón heterocigoto normal (dos picos, ratio 1:1). Esto evidenció pérdida de un alelo localizado en la región pericentromérica 13q11-q12, compatible con una translocación robertsoniana. Se confirmó posteriormente mediante estudio del cariotipo, identificándose una translocación en línea única entre cromosomas 13 y 14 (46,XY,rob(13;14)).

PRIMER	LOCALIZACIÓN	RATIO
D13S742	13q11-q12.1	1:1
D13S305	13q13.3	1:1:1
D13D258	13q21-q31	2:1
D13S634	13q14.3-q22	2:1
D13S628	13q31.1	2:1
D13S631	13q31-q32	2:1

**Tabla 1.** *Primers* empleados en QF-PCR con su localización cromosómica y ratio obtenido.

**Discusión:** El 95% de las alteraciones cromosómicas fetales implican a los cromosomas 13, 18, 21 y par sexual. El diagnóstico prenatal rápido mediante QF-PCR resulta indispensable para descartar con gran fiabilidad y de forma precoz alteraciones cromosómicas numéricas.

En nuestro centro, un 7,21% de las aneuploidías comprenden trisomías del cromosoma 13, en su mayoría efecto de no disyunción meiótica (90,91%). Sin embargo, un 9,09% de estas alteraciones son debidas a translocaciones robertsonianas, generalmente heredadas de uno de los progenitores con dotación equilibrada. A pesar de ser menos frecuente, la identificación de este tipo de alteración es de gran relevancia para el asesoramiento familiar y reproductivo en siguientes gestaciones.

Un buen diseño del ensayo, que cubra regiones localizadas a lo largo de los cromosomas puede ayudar a sospechar de alteraciones estructurales que impliquen

pérdida/ganancia de material genético y, en consecuencia, la aparición de patología en el feto en gestación.

#### Bibliografía:

- Utilidad de QF-PCR en el diagnóstico prenatal de aneuploidías fetales. Sabalet Moya T, Carlos Gil AM, Romero Tabares A y Beltrán Calvo C. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015. 81 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). ISBN: 978-84-15600-64-0
- Mann K, Ogilvie CM. QF-PCR: application, overview and review of the literature. *Prenatal Diagnosis*. 2012;32(4):309-314

087

### ATAXIA DE INICIO EN EL ADULTO: ¿Y SI ES ATAXIA DE FRIEDREICH?

B. Sufrate Vergara, C. Gómez González, C. Rios Campillo, C. Prior De Castro.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva con aparición, en su forma clásica, entorno a los 10-15 años. Cursa principalmente con clínica neurológica (disartria, debilidad muscular, espasticidad, escoliosis), pero los pacientes también pueden presentar clínica cardíaca, oftalmológica, diabetes mellitus, sordera neurosensorial...

Se debe a la presencia de variantes patogénicas en el gen FXN, de las cuales, en el 96% de los casos se tratan de expansiones del triplete GAA del intrón 1 del gen (más de 66 repeticiones). Por lo general, a mayor número de repeticiones, más severa es la clínica y más temprana la aparición de los síntomas.

**Exposición de casos:** Cinco pacientes adultos (entre 26 y 65 años) son remitidos para estudio genético de ataxia al laboratorio con sospechas clínicas de ELA, paraplejía espástica, ataxia esporádica de inicio tardío o antecedentes familiares de ataxia de Friedreich en una gestante diagnosticada de esclerosis múltiple.

En cuatro de los cinco casos, se siguió el protocolo habitual del laboratorio y se realizó primero un cribado de ataxias dominantes frecuentes en adultos (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA7) cuyos resultados fueron negativos. Se completaron todos los estudios con el análisis de los alelos del gen FXN. En la gestante se realizó directamente el estudio de FRDA, solicitado para análisis de portador.

Para el diagnóstico de FRDA, en nuestro laboratorio, se analiza el tamaño de los alelos del gen FXN por PCR y se realiza una Triplet Repeat Primed-PCR (TP-PCR) para poder detectar la presencia de alelos expandidos.

Ninguno de los pacientes presentaba alelos normales (< 66 repeticiones) y se observó la presencia de expansión en la TP-PCR. Se descartaron mediante MLPA la existencia de deleciones o duplicaciones en algún alelo del gen FXN.

**Discusión:** Aunque la FRDA debuta clásicamente antes de la edad adulta, se han descrito casos atípicos y más leves de comienzo tardío. Es por eso por lo que, en el protocolo diagnóstico de las ataxias, aunque se debe comenzar por las de herencia autosómica dominante

(más frecuentes en adultos), no debemos olvidarnos de completar el estudio con el gen FXN. De hecho, las guías de diagnóstico lo recomiendan y cada vez más laboratorios están implementando este protocolo para pacientes adultos con sospecha de ataxia.

El diagnóstico preciso de la FRDA es fundamental para un adecuado manejo clínico y seguimiento de los pacientes por parte de los diferentes especialistas a través de unidades multidisciplinarias preparadas para ello (cardiólogos, neurólogos, endocrinos...). También es importante que reciban asesoramiento genético y se les ofrezca estudio de portadores a sus familiares y opciones reproductivas en caso de querer tener descendencia. Además, aunque ahora mismo no existe una cura para la enfermedad, existen fármacos cuyo desarrollo y ensayos clínicos están muy avanzados, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse pronto de un tratamiento efectivo para su patología.

088

### AUMENTO DE LA SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICA EN EL SÍNDROME DE LYNCH TRAS LA IMPLANTACIÓN DE LA NGS

S. Muñoz Madrid<sup>1</sup>, M. García Gómez<sup>1</sup>, R. Padilla Berdugo<sup>2</sup>, I. Bartolomé Asensio<sup>1</sup>, V. Lorca Castellanos<sup>1</sup>, P. Pérez Segura<sup>1</sup>, P. Garre Rubio<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid; <sup>2</sup>Hospital General de Móstoles, Móstoles.

**Introducción:** *PMS2*, junto con *MSH2*, *MSH6* y *MLH1*, son genes reparadores que intervienen en la vía de reparación de *mismatch* (MMR). Alteraciones genéticas inactivantes en estos genes, dan lugar al síndrome de Lynch, síndrome autosómico dominante que confiere un mayor riesgo a desarrollar cáncer colorrectal, endometrio y tumores asociados. Recientemente se ha sugerido la asociación entre este síndrome y el cáncer de mama, en pacientes con variantes en *PMS2* y *MSH6*.

El diagnóstico de *PMS2* es especialmente dificultoso debido a la presencia de numerosos pseudogenes. Durante los últimos años se han desarrollado estrategias basadas en PCR anidada para evitar las interferencias por pseudogenes pero, debido a su complejidad, solamente con la implantación de la NGS, su diagnóstico se ha ido incorporando de manera regular en los laboratorios genéticos.

**Objetivo:** Presentar los resultados de variantes con implicación clínica (clases 4 y 5) detectados en los genes de MMR, antes y después de la implementación de la NGS.

**Material y métodos:** Análisis dirigido en 177 casos con criterios clínicos y falta de expresión de proteínas MMR en el tumor, derivados de la consulta de consejo genético entre 2016 y 2020: HRM (*High Resolution Melting*) seguida de secuenciación Sanger y MLPA para el análisis de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, y PCRs anidadas para el análisis de *PMS2*.

Análisis de alteraciones puntuales y CNVs en los genes MMR mediante NGS de un panel de 50 genes de predisposición al cáncer (Oncokit, Imegen) en 1124 casos derivados de la consulta de consejo genético entre 2021 y 2023, de los cuales 186 tenían sospecha de cáncer colorrectal familiar.

**Resultados:**

CASOS	2016-2020	2021-2023
ALTERACIONES ACCIONABLES MMR	35/177 (19.8%)	17/186 (9.1%)
ALTERACIÓN ACCIONABLES PMS2	4/177 (2.3%)	4/186 (2.2%)
ALTERACIONES PMS2 RESPECTO MMR	4/35 (11.4%)	4/17 (23.5%)

En el análisis NGS de pacientes con sospecha de otros síndromes de cáncer hereditario, se detectaron incidentalmente 6 variantes accionables en genes MMR, de las cuales 3 se localizaron en el gen *PMS2* en pacientes con cáncer de mama o antecedentes familiares del mismo.

PACIENTES CON ALTERACIONES CLÍNICAMENTE RELEVANTES		
	CON SOSPECHA LYNCH	SIN SOSPECHA LYNCH
MLH1	4	0
MSH2	1	2
MSH6	8	1
PMS2	4	3
TOTAL	17	6

**Conclusiones:** Los resultados totales del estudio dirigido y la NGS en pacientes con sospecha de CCR familiar no muestran diferencias significativas. Sin embargo, se muestra un claro aumento relativo de los casos con alteraciones en *PMS2* respecto al resto de genes MMR, probablemente debido a la relajación de los criterios de selección.

El estudio del panel por NGS ha permitido detectar variantes relevantes en genes MMR en pacientes sin sospecha previa de síndrome de Lynch, aumentando la sensibilidad diagnóstica, permitiendo resolver familias que por falta de información o solapamiento fenotípico presentan una sospecha distinta.

Se sugiere una posible asociación de *PMS2* con cáncer de mama, lo que concuerda con algunos estudios recientes al respecto. No obstante, dado el bajo número de casos, se necesitarían estudios futuros para ahondar al respecto.

#### Bibliografía:

- Vaughn CP. Avoidance of pseudogene interference in the detection of 3' deletions in PMS2. *Hum Mutat.* 2011 Sep;32(9):1063-71.
- Roberts ME. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med.* 2018 Oct;20(10):1167-1174.
- Sheehan M. Investigating the Link between Lynch Syndrome and Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2020 Apr 1;16(2):106-109.

089

## COMPARACIÓN DE LA CUANTIFICACIÓN DE CARGA VIRAL HIV-1 MEDIANTE DOS PLATAFORMAS ANALÍTICAS: COBAS 6800 (ROCHE DIAGNOSTICS) E INGENIUS (ELITECH GROUP)

L. Bigorra<sup>1</sup>, M. Pérez Moreno<sup>1</sup>, M.D.M. Mosquera<sup>2</sup>, M.C. Villà<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Fundació Hospital Asil de Granollers, Granollers; <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** La guía de la British HIV Association sobre el tratamiento antirretroviral para adultos con VIH-1 establece diferentes puntos de corte (PC) clínicos respecto a la carga viral (VL, viral load): A) supresión virológica (<50 copias/mL), B) viremia de bajo nivel (50-200 copias/mL) y C) fracaso o rebrote virológico (>200 copias/mL) (A-C\*).

**Objetivos:** Comparar los valores de VL y la categorización de pacientes según los diferentes PC descritos según los valores obtenidos de VL en dos plataformas analíticas: Cobas 6800 (Roche Diagnostics) (valores obtenidos en centro de referencia externo) e InGenius (ELITech Group).

**Material y métodos:** Se incluyeron 90 muestras (dos alícuotas de plasma EDTA congelado) de pacientes con VIH en seguimiento con terapia antirretroviral de la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital.

Los valores de VL se obtuvieron mediante 1) Cobas 6800 (ensayo con una doble diana el gen *gag* y la región LTR, y 2) InGenius (ensayo con una reacción de retrotranscripción específica del gen de polimerasa (región de la integrasa) del VIH-1).

Los valores de VL se compararon en unidades log10. Se realizó un análisis triple de resultados: 1) comparación mediante el método de Bland-Altman (B-A) para medir la diferencia entre los valores obtenidos mediante InGenius con respecto a los obtenidos mediante el Cobas 6800, 2) regresión lineal simple para evaluar la relación lineal entre ambas y 3) comparación de la categorización de los pacientes según los diferentes PC (A-C\*) mediante una matriz de confusión y obtención de la eficacia, sensibilidad y precisión del método de InGenius respecto al Cobas 6800.

**Resultados:** El 56,3% y el 42,5% de los pacientes presentó valores de VL >50 copias/mL según valores obtenidos en el Cobas 6800 e InGenius, respectivamente. En la comparación mediante el método de B-A se obtuvo una diferencia media de VL (log10/mL) de 0,202 con un intervalo de confianza del 95% entre -0,391 y 0,794. Se obtuvo una relación lineal entre los dos métodos con un coeficiente de correlación de 0,96. Finalmente, la comparación de la categorización en 3 grupos (A-C\*) en función de la VL se obtuvo una eficacia del 79,3%, sensibilidad del 63,8% y precisión del 73,6% en InGenius respecto al Cobas 6800.

Las mayores discrepancias se obtuvieron en el grupo de viremia de bajo nivel (50-200 copias/mL): de las 21 muestras clasificadas por el Cobas 6800, InGenius clasificó como en supresión virológica (<50 copias/mL) el 66,6%, aunque se detectó VL en el 71,4% de las mismas. No obstante, a excepción de 2 muestras, la VL promedio cuantificada por Cobas en dichas muestras discordantes correspondió a 58,7 copias/mL (1,76 log10/mL), sólo 8,7 copias por encima del PC.

**Conclusiones:** El número de muestras con VL >50 copias/mL en Cobas 6800 fue un 13,7% superior a Ingenius, siendo la mayor discrepancia observada en muestras en valores cercanos al PC, en las que se ha descrito cierto grado de variabilidad entre los diferentes ensayos de VIH-1. Además, esta diferencia, previamente reportada, se puede atribuir a la amplificación de DNA proviral en el Cobas 6800.

#### Bibliografía:

- Waters, L et al. "BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022." *HIV medicine* vol. 23 Suppl 5 (2022): 3-115. doi:10.1111/hiv.13446
- Wiesmann, F et al. "Multicenter Evaluation of Two Next-Generation HIV-1 Quantitation Assays, Aptima

Quant Dx and Cobas 6800, in Comparison to the RealTime HIV-1 Reference Assay." *Journal of clinical microbiology* vol. 56,10 e00292-18. 25 Sep. 2018.

- Wirlden, M et al. "More HIV-1 RNA detected and quantified with the Cobas 6800 system in patients on antiretroviral therapy." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* vol. 77,8 (2022): 2251-2256.

## 090

### CONCORDANCIA ENTRE RT-QPCR Y PCR DIGITAL EN LA MEDIDA DE RNA SARS-COV-2 EN PLASMA EN PACIENTES COVID-19

W. Trapiello Fernández<sup>1</sup>, J. Bermejo Martín<sup>2</sup>, D. Calvo Nieves<sup>1</sup>, I. Vidriales<sup>1</sup>, G. Renedo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid;  
<sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**Introducción:** La mayor parte del diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante la detección de RNA de SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos usando PCR a tiempo real con transcriptasa reversa (RT-qPCR). No obstante, SARS-CoV-2 también se encuentra en otro tipo de muestras incluyendo el plasma. La presencia de RNA viral en plasma se ha asociado al incremento de la gravedad de la enfermedad detectándose en su gran mayoría en pacientes ingresados en la UCI.

La PCR digital (ddPCR) es una tecnología de PCR muy sensible que permite la cuantificación absoluta de ADN y ARN. Debido a su elevado coste es difícil encontrarlo en los laboratorios de diagnóstico clínico.

**Objetivo:** Estudiar la concordancia entre los métodos RT-qPCR y ddPCR en la medida de RNA SARS-CoV-2 en plasma de pacientes COVID-19 con enfermedad grave y enfermedad leve.

**Material y métodos:** Se recogieron 30 muestras de plasma de pacientes con COVID-19 (hisopo nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR). Para hacer dos grupos de gravedad de la enfermedad se cogieron 15 muestras de EDTA recogidas las primeras 24h de ingreso en UCI (graves) y otras 15 muestras de pacientes dados de alta en Urgencias (leves).

Para la detección y cuantificación de RNA SARS-CoV-2 por ddPCR se utilizó el reactivo Bio-Rad SARS-CoV-2 ddPCR en la plataforma QX-200 ddPCR de Bio-Rad®. Las muestras se consideraron positivas para SARS-CoV-2 cuando N1 y/o N2 (genes de la nucleocápsida del virus) presentaron valores  $\geq 0,1$  copias/ $\mu$ L.

Para la medida por RT-qPCR de RNA en plasma se usó el gen E (que codifica para la envuelta viral) utilizando el reactivo GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit en el termociclador CFX96™ de Bio-Rad®. Las muestras fueron consideradas positivas con un valor Ct<40. A efectos de cálculo las muestras negativas para este método se asumió valor de Ct=41.

El análisis estadístico se realizó utilizando la hoja de cálculo Microsoft Excel. Se calculó el índice kappa de Cohen para el estudio de concordancia.

**Resultados:** Utilizando ddPCR se detectó RNA SARS-CoV-2 en plasma en 86,6% (13/15) de pacientes ingresados en UCI y 6.6 % (1/15) de pacientes de urgencias. Los porcentajes de presencia de RNA SARS-CoV-2 en plasma mediante RT-qPCR fueron: 80% (12/15) de pacientes en

UCI y 6.6 % (1/15) de pacientes de urgencias. Índice de kappa de Cohen (0.933).

**Conclusión:** La concordancia de los resultados de RNA SARS-CoV-2 en plasma obtenidos mediante PCRdd y RT-qPCR es muy buena. Sería interesante analizar un mayor número de muestras para comprobar estos resultados. La RT-qPCR es una técnica que se encuentra en los laboratorios de diagnóstico clínico y se puede utilizar para la medida de RNA SARS-CoV-2 en plasma.

#### Bibliografía:

- Hindson CM, Absolute quantification by droplet digital PCR versus analog real-time PCR. *Nat Methods*. octubre de 2013;10(10):1003-5.
- Chen W, Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 26 de febrero de 2020;9(1):469-73.

## 091

### DELECIÓN PATOGENICA COMPRENDIENDO RAD51C: CONFIRMACIÓN DEL COMPONENTE HEREDITARIO EN UN DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

N. Goñi Ros, C. Abadía Molina, A. Herrero Ibañez, J.C. Sánchez Torres, R. González Tarancón, S. Izquierdo Álvarez, A. Rodríguez Valle, M.D. Miramar Gallart.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Diversos estudios han demostrado que entre el 5-10% de casos de tumores de mama/ovario tienen un componente hereditario. La transmisión entre generaciones, con un modo de herencia autosómico dominante, de mutaciones germinales en genes de alta penetrancia como *BRCA1* y *BRCA2*, confiere a los individuos portadores cierta predisposición a padecer cáncer de mama, así como de otras localizaciones. Por otro lado, un 15% de afectos tienen historia familiar positiva de la enfermedad, aunque no se pueda definir un modelo hereditario monogénico claro. Entre de los genes conocidos que influyen en este modelo está el gen *RAD51C*, que incrementa el riesgo de Ca Mama en un 25% y puede interactuar junto a *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* o *PALB2*. Estos genes están relacionados con la estabilidad genómica y la reparación del ADN mediante recombinación homóloga. Las mutaciones detectadas en *RAD51C* se asocian a Ca Mama/Ovario sin mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*.

Paciente de 31 años con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama de alto grado (KI-67: 30%, triple negativo). Como antecedentes familiares de interés, presenta madre y ambas abuelas con cáncer de ovario. Para confirmar/descartar componente hereditario, se le realiza estudio genético consistente en una secuenciación masiva del panel de 24 genes: *APC*, *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *ERCC4*, *HOXB13*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*, *XRCC2*; estudio de grandes deleciones/duplicaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*; y análisis bioinformático de CNVs.

Se identifica la presencia de una CNV en el gen *RAD51C*, confirmada mediante MLPA. Para una correcta caracterización de la variante, se realiza un estudio mediante CGH array 1M. Se confirma la presencia de una deleción patogénica en las citobandas 17q22 (coordinadas genómicas



chr17:58593720\_58699398), de aproximadamente 110 Kb, que comprende *RAD51C* y *TEX14*.

Esta delección, categorizada como patogénica, no ha sido descrita previamente en la literatura y no está reportada en las bases de datos, por lo que este es el primer caso en el que se describe su presencia.

Dado que el modo de herencia del cáncer de mama/ovario, por mutaciones en el gen *RAD51C*, es autosómico dominante, la presencia de esta delección en heterocigosis confirma el componente hereditario del cáncer de mama diagnosticado en la paciente. Además, las mujeres portadoras de mutaciones heterocigotas en el gen *RAD51C* presentan un incremento de riesgo de desarrollar carcinoma de ovario de penetrancia moderada-alta, por lo que se recomienda un seguimiento oncológico periódico. Dado que estos resultados tienen, además, implicaciones hereditarias y familiares, está indicado un adecuado asesoramiento genético familiar, así como el estudio genético de la presencia de la delección en *RAD51C* en familiares directos.

Este caso pone de manifiesto la necesidad de incluir el análisis de *RAD51C* en el estudio de Ca mama/ovario hereditario ya que, aunque la prevalencia de mutaciones en este gen es baja (0.62%), existen casos en los que aparecen, y su identificación influye tanto en la prevención como en el posible tratamiento del cáncer.

#### Bibliografía:

- Renwick A, et al Nat Genet. 2006 Aug;38(8):873-5
- Meijers-Heijboer H et al Nat Genet. 2002 May;31(1):55-9.
- García MJ et al Carcinogenesis. 2009 Nov;30(11):1898-902

## 092

### DESORDEN DEL DESARROLLO INTELECTUAL DEBIDO A UNA VARIANTE DE-NOVO EN EL GEN *KMT5B*

L. Thomlimson Alonso, N. Ortega Unanue, S. Martín Rodríguez, B.N. Sáez López De Calle, M.A. Calvo Ferrer, R. Bujanda De La Fuente, I. De Miguel Alonso, I. Bernardo González.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

**Introducción:** El desorden del desarrollo intelectual autosómico dominante tipo 51 se caracteriza por retraso global del desarrollo: discapacidad intelectual variable (leve-moderado), retraso en el lenguaje, dificultades en el aprendizaje. Algunos pacientes presentan convulsiones febriles. Las manifestaciones clínicas son altamente variables entre los diferentes pacientes.

Variantes patogénicas en el gen *KMT5B* se asocian al fenotipo de Desorden del desarrollo intelectual autosómico dominante tipo 51 (OMIM: 617788).

**Exposición:** Se expone el caso de un niño de 11 años en seguimiento por encefalopatía epiléptica. Presenta epilepsia inicialmente focal pero actualmente con anomalías generalizadas durante el sueño. También presenta dificultades en el aprendizaje. No constan antecedentes familiares.

Se realizó el estudio de exoma en trío formado por el niño y sus progenitores mediante NGS (secuenciación masiva) analizando los exones y zonas intrónicas flanqueantes de los 5277 genes que forman el panel de exoma clínico.

Esta metodología utiliza sondas específicas para capturar regiones de interés. La secuenciación se ha realizado en un analizador NextSeq de Illumina. Las secuencias obtenidas se han alineado frente al genoma humano de referencia (GRCh37), se han identificado variantes y se ha evaluado su posible patogénica mediante consulta de bases de datos y herramientas *in silico*.

Se han descartado las variantes con una frecuencia poblacional superior al 2% y se han considerado todos los posibles patrones de herencia y las características fenotípicas de la paciente. Adicionalmente, se ha estudiado la presencia de variantes de número de copia (CNVs) utilizando los datos de cobertura, con el fin de detectar delecciones o duplicaciones de gran tamaño.

Se detectó la variante c.2347C>T en el gen *KMT5B* (NM\_017635.5) en heterocigosis. Se trata de una variante localizada en el exón 11, que origina un codón de parada prematuro dando lugar a una proteína truncada (p.Arg783Ter). No se encuentra descrita en población general ni se encuentra registrada en las bases de patogénica (ClinVar y HGMD). La mayoría de los predictores *in-silico* predicen que se trata de una variante patogénica.

La variante aparece *de-novo* en el paciente.

**Discusión:** El caso clínico expuesto describe a un niño de 11 años que presenta un cuadro clínico de encefalopatía epiléptica y dificultades en el aprendizaje, sin antecedentes familiares.

Se ha detectado en la paciente medicante NGS una nueva variante probablemente patogénica (c.2347C>T) en heterocigosis en el gen *KMT5B*. No ha sido reportada previamente en ninguna base de datos, pero existe una alta probabilidad de que sea patogénica, ya que da lugar a un codón de parada prematuro. Variantes patogénicas en el gen *KMT5B* han sido relacionadas con el fenotipo de Desorden del desarrollo intelectual autosómico dominante tipo 51.

El estudio comparativo de la paciente con sus progenitores determina que éstos no presentan la variante, lo que potencia que pueda ser considerada patogénica.

Se considera improbable que futuras gestaciones se encuentren afectadas por esta entidad clínica. El riesgo de recurrencia es bajo, ligeramente superior al de la población general (mosaicismo germinal). En cualquier caso, en una nueva gestación podría descartarse la presencia de la variante realizando un estudio en líquido amniótico.

#### Bibliografía:

- lossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014;515(7526):216-221.
- Faundes V, Newman WG, Bernardini L, et al. Histone Lysine Methylases and Demethylases in the Landscape of Human Developmental Disorders. *Am J Hum Genet*. 2018;102(1):175-187.

093

### DETECCIÓN DE CNVs EN EL GEN PMS2 MEDIANTE LA IMPLANTACIÓN DE UNA NUEVA METODOLOGÍA EVITANDO LAS INTERFERENCIAS CAUSADAS POR LA PRESENCIA DE PSEUDOGENES

M. Sanz Gómez, J. Sanz Gómez, M. Pascual Ramírez De Arellano, M. Ibáñez Vizcaíno, J.M. Sánchez Zapardiel, I. Hidalgo Mayoral, M. De Miguel Reyes, B. Hidalgo Calero.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** El Síndrome de Lynch (LS) es el síndrome más común de predisposición al cáncer colorrectal hereditario. Se caracteriza por tener una herencia autosómica dominante y una alta penetrancia, y está causado por mutaciones heterocigóticas en línea germinal en los genes que participan en el mecanismo de reparación de errores de apareamiento del ADN: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. El estudio del gen *PMS2* está sujeto a importantes dificultades técnicas derivadas de la presencia de múltiples pseudogenes, y para sortearlas se han desarrollado varias estrategias. La detección de mutaciones puntuales puede abordarse mediante PCR de largo alcance (LR-PCR), mientras que para el análisis de variantes en el número de copias (CNVs) hay disponible un kit comercial de MLPA (MLPA SALSA Probemix P008-C1 *PMS2*, MRC-Holland, Amsterdam, Países Bajos) que incluye sondas específicas para algunos de los exones del gen. Sin embargo, este kit no permite solventar en su totalidad las interferencias asociadas al pseudogen *PMS2CL* que se observan en el extremo 3' de *PMS2* (exones 12-15), ya que, aunque sí facilita su detección, no permite discernir si se encuentran en *PMS2/PMS2CL* de forma inequívoca.

**Objetivos:** El objetivo del estudio es implementar una nueva metodología para la detección de CNVs en el extremo 3' de *PMS2* que se encuentre libre de las interferencias ocasionadas por *PMS2CL*.

**Material y Método:** La metodología se basa en el uso de un algoritmo (CP Vaughn *et al*, 2011) que permite detectar las CNVs presentes en el extremo 3' de *PMS2* evitando las interferencias causadas por *PMS2CL* al combinar los resultados obtenidos mediante el kit de MLPA P008-C1 con los resultados de la secuenciación de unas variantes parálogas de secuencia presentes en el gen y en el pseudogen (intrón 12, exones 13-15). Para implementar el procedimiento, se seleccionaron 6 muestras de pacientes no emparentados: una de un paciente sin SL y cinco de pacientes con deleciones/duplicaciones conocidas en *PMS2*. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis de MLPA de las seis muestras y de tres controles siguiendo las instrucciones indicadas por el fabricante. Paralelamente, se realizaron LR-PCR dirigidas hacia el gen y hacia el pseudogen. Sobre estos productos, se realizaron PCR anidadas de las distintas regiones de interés y, finalmente, se llevó a cabo una secuenciación Sanger de los amplicones obtenidos.

**Resultados:** La metodología implementada permitió detectar mutaciones en *PMS2* en cinco de las seis muestras analizadas evitando las interferencias causadas por la presencia de pseudogenes. Los resultados fueron consistentes con los esperados, y se identificaron dos deleciones del exón 14, una deleción del exón 1-11, una deleción del exón 8-10 y una deleción del exón 1-11 y del intrón 12 adyacente.

**Conclusión:** El procedimiento aplicado ha demostrado

ser un método válido para la detección de CNVs en el extremo 3' de *PMS2* evitando las interferencias causadas por *PMS2CL*. Su implementación en la práctica clínica supondrá un importante avance en la identificación y el diagnóstico de los pacientes con SL que son portadores de estas mutaciones patogénicas.

#### Bibliografía:

- Lynch HT. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15:181–94.
- Clendenning M, Hampel. Long-range PCR facilitates the identification of *PMS2*-specific mutations. *Hum Mutat* 2006;27:490–5.
- Vaughn CP. Avoidance of pseudogene interference in the detection of 3' deletions in *PMS2*. *Hum Mutat* 2011;32:1063–71.

094

### DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA CONSTITUCIONAL DE REPARACIÓN DE ERRORES DE APAREAMIENTO DEL ADN (CMMRD) EN EL LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

E.C. Tamayo Hernández, J.M. Sánchez Zapardiel, L. Robles Díaz, J. Sanz Gómez, M.D.V. Romero Real, I. Hidalgo Mayoral, B. Hidalgo Calero, M. De Miguel Reyes.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** El Síndrome de Deficiencia Constitucional de Reparación de Errores de Apareamiento del ADN (CMMRD) es debido a variantes patogénicas bialélicas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* que forman parte del complejo mismatch repair (MMR).

Es una enfermedad rara, con muy baja prevalencia (1/100.0000), que predispone a múltiples tipos de cáncer en la edad pediátrica, siendo los más prevalentes los glioblastomas, neoplasias hematológicas y el cáncer de colon.

**Exposición del caso:** Varón de 26 años, con antecedente personal de linfoma de Burkitt a los 7 años y recidiva con un patrón histológico no idéntico, melanoma a los 21 años y múltiples adenomas hepáticos. Se realiza colonoscopia detectándose dos adenocarcinomas colorrectales y 18 pólipos adenomatosos. Del tejido endoscópico en fresco se realiza el estudio de inestabilidad de microsatélites (OncoMate TM MSI, Promega), con inestabilidad de microsatélites baja (L-IMS), inestabilidad de un solo marcador de los 5 estudiados. Además, en la inmunohistoquímica no se detecta expresión de *PMS2*, ni en la neoplasia ni en las células no tumorales, hallazgo muy sugestivo de CMMRD.

Se realiza el panel NGS Hereditary Cancer Solution (Sophia Genetics) y posterior secuenciación en secuenciador NextSeq (Illumina), identificándose la variante ***PMS2: c.1A<Cp.(Met1?)*** con una frecuencia alélica de 49,6% (heterocigosis). La variante produce un cambio en la metionina iniciadora del ARNm y, de acuerdo con los criterios de InSight, se clasifica como patogénica (clase 5).

El software Sophia DDM, presenta un "pipeline" para el análisis de CNVs basado en variantes de secuencia parálogas (PSV) en el gen y pseudogén. En nuestro paciente, se observó que todas las PSV del exón 14 de *PMS2* presentaban una sola copia en el gen, mientras que tenían dos en el pseudogén. Esto se asoció a la **deleción completa del exón 14 del gen *PMS2***.

*PMS2* es un gen complicado por la presencia de múltiples pseudogenes. Para evitar la amplificación inespecífica del pseudogén, se realiza una nested-PCR de acuerdo a Vaughn et al (2011), confirmándose la presencia de ambas variantes en el gen.

Finalmente, se realiza el estudio de segregación, encontrándose en el padre la delección del exón 14 en heterocigosis y en la madre, la variante puntual *PMS2: c1A<Cp.(Met?)* también en heterocigosis. Por tanto, ambos padres presentan síndrome de Lynch, y el caso índice CMMRD, ya que ambas variantes se encuentran en heterocigosis compuesta en configuración trans; una variante en cada alelo.

**Discusión:** El diagnóstico temprano de CMMRD es complejo, el hecho de que no existan unas características clínicas específicas de la enfermedad, junto con el amplio espectro de tumores asociados y fenotipos solapantes, hace difícil su diagnóstico. Actualmente se están mejorando las estrategias de diagnóstico e impulsando un cribado a nivel nacional en niños con alta sospecha de CMMRD con neoplasias hematológicas o del SNC con un panel NGS de inestabilidad de microsatélites de alta sensibilidad.

Además, se está trabajando en los distintos patrones de inestabilidad de microsatélites que son característicos de cada tipo de tumor, lo que puede ayudar en la predicción de recaídas o la aparición de nuevos tumores.

## 095

### DIAGNÓSTICO DE DOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MENKES, A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Díez Aliste<sup>1</sup>, C. Velando Pascual<sup>1</sup>, D. Heredero Jung<sup>2</sup>, R. Iglesias García<sup>1</sup>, C. Herrero Fernández<sup>1</sup>, P. De La Fuente Alonso<sup>1</sup>, A. Álvarez Val<sup>1</sup>, M.C. Ambrós Marigómez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Asistencial de León, León; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**Introducción:** La enfermedad de Menkes (EM) es una patología neurodegenerativa rara, con una incidencia de 1/300000 nacidos vivos y con herencia recesiva ligada al cromosoma X. Causada por mutaciones en el gen *ATP7A* que codifica una ATPasa responsable de la regulación de los niveles de cobre. Esta proteína se encuentra en el aparato de Golgi, donde se encarga de añadir cobre a proteínas y enzimas. Enzimas que contienen cobre como ceruloplasmina, citocromo-C-oxidasa, superóxido-dismutasa o dopamina-β-hidroxilasa presentan una actividad deficiente con la consecuente distribución anormal del cobre en el organismo; se acumula en algunos tejidos (ej. intestino delgado) y en otros hay déficit (ej. cerebro), lo que conlleva alteraciones neurodegenerativas y del tejido conectivo.

El pronóstico de esta enfermedad depende en gran medida de su diagnóstico temprano para lo cual es imprescindible una sospecha precoz.

**Exposición del caso:** Dos neonatos varones que presentan los siguientes antecedentes:

Antecedentes-familiares: madre y padre sanos, ambos de origen marroquí, no consanguíneos y sin antecedentes de interés. Dos hermanos varones de 18 y 13 años sanos y otro hermano varón con EM fallecido a los 3 años hace 2 años.

Antecedentes-personales: gestación gemelar mono-

corial-monoamniótica espontánea controlada. Ecografías prenatales normales. Serologías maternas: VHB no-inmune, VIH y lúes negativos, rubeola inmune. Teniendo en cuenta los antecedentes familiares, durante el embarazo se realizó estudio genético con muestra de líquido amniótico que fue compatible con EM (misma variante que el hermano fallecido: gen *ATP7A* variante NM\_000052.7:c.2626+1G>A en hemicigosis, ligada al Cr.X, patogénica). En dicho estudio se identifica ambos niños como genéticamente idénticos, no pudiéndose descartar que ambas muestras fuesen de un mismo niño. Por ello, se decide repetir el estudio tras el nacimiento.

Con el objetivo de confirmar la sospecha diagnóstica genética prenatal, durante la primera semana tras el nacimiento se realiza:

-Determinación de parámetros:

	Neonato1	Neonato2	Intervalo de referencia
<b>Cobre</b>	13,6	23,2	20-70µg/dL
<b>Ceruloplasmina</b>	12,2	3,84	20-60mg/dL
<b>Noradrenalina</b>	96	36	135-300pg/mL
<b>Adrenalina</b>	32	30	20-60pg/mL
<b>Dopamina</b>	29	26	10-150pg/mL
<b>Dopamina/ Noradrenalina</b>	0,3	0,7	>0,2 sugerente EM

-Estudio genético:

Se extrae y cuantifica DNA obtenido de sangre periférica. A continuación, se realiza secuenciación Sanger, previa amplificación mediante PCR, y análisis bioinformático de las secuencias obtenidas. Se confirmó que ambos neonatos eran portadores en hemicigosis de la misma variante que el hermano con EM fallecido (NM\_000052.7:c.2626+1G>A del gen *ATP7A*).

Los valores bajos de cobre y ceruloplasmina, el perfil de catecolaminas sugerente de EM junto con la presencia de la variante patológica del gen *ATP7A* conocida en el hermano con EM fallecido, confirman el diagnóstico de EM en ambos pacientes.

**Discusión:** La EM es una enfermedad rara y grave en que la sospecha diagnóstica inicial, en este caso prenatal, es fundamental para iniciar rápidamente la batería de pruebas necesarias para la confirmación del mismo con el objetivo de iniciar precozmente el tratamiento con cobre-histidina.

El laboratorio ejerce un papel esencial en este diagnóstico; tanto en la determinación de los diferentes parámetros alterados como en la detección de variantes patológicas mediante estudios de secuenciación.

Será importante identificar a las portadoras y realizar consejo genético a la familia.

#### Bibliografía:

- A. Dayaldasani Khialani et al. "Enfermedades del metabolismo del cobre". Curso de educación continuada en el laboratorio clínico de la SEQC, 2021-2022, (146-163).

096

### DIAGNÓSTICO DE POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE: LA IMPORTANCIA DE LA REEVALUACIÓN DE RESULTADOS MEDIANTE TÉCNICA ALTERNATIVA

C. Rodríguez-Chacón, F. Sánchez Jiménez, J.M. Borreguero León, I. Almazo Guerrero, R. Galván Toribio, A. León Justel.

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante es la enfermedad renal hereditaria más frecuente y una de las causas más comunes de insuficiencia renal terminal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son riñones agrandados con presencia de múltiples quistes, hipertensión y múltiples complicaciones extrarrenales, como quistes hepáticos. Suele estar causada por mutaciones en los genes *PKD1* (78% de los casos) o en *PKD2* (en el 15% de los casos). El diagnóstico genético de esta patología, permite iniciar tratamiento con antagonistas de la vasopresina (Tolvaptán), que disminuye la proliferación de quistes mediante la reducción intracelular de los niveles de AMPc.

El gen *PKD1* se localiza en el cromosoma 16 (16p13.3) y codifica para la policistina-1 (PC1) y el gen *PKD2*, localizado en el cromosoma 4 (4q21), codifica la policistina-2 (PC2). Debido a la alta homología de 6 pseudogenes con los primeros 33 exones del gen *PKD1*, existe falta de especificidad en el análisis de estas regiones mediante secuenciación de captura por hibridación, por lo que la técnica recomendada es secuenciación mediante amplicones.

**Exposición del caso:** Hombre de 52 años remitido al servicio de Nefrología por presencia en TAC de múltiples quistes renales y hepáticos. Se decide realizar estudio genético por sospecha de poliquistosis renal autosómica dominante (AD) con la secuenciación específica de *PKD1* y *PKD2*. Al no disponer en nuestro laboratorio de secuenciación mediante amplicones, se decide externalización de la prueba. Se realiza secuenciación NGS de ambos genes utilizando la plataforma Ion Torrent (secuenciación con amplicones por semiconducción) sin detectarse variantes compatibles con el cuadro clínico del paciente. Posteriormente se realiza análisis de deleciones/duplicaciones mediante MLPA, siendo este estudio también negativo. Debido a la alta sospecha clínica de poliquistosis renal AD realizamos en nuestro laboratorio ampliación del estudio para otros genes relacionados (panel de 335 genes, incluidos *PKD1* y *PKD2*) mediante la plataforma NextSeq 500 sequencing system-Illumina (secuenciación por captura por hibridación). El análisis de variantes mostró el cambio patogénico en heterocigosis c.2159dup; p. N720Kfs\*5 en el gen *PKD2* (NM\_000297.3), compatible con la clínica del paciente. Esta variante se encuentra en una región de poli(A), por lo que podría generar ciertos artefactos en la secuenciación por semiconducción, posible explicación de la no detección de la variante en el anterior análisis. Se comunica esta discrepancia al laboratorio externo que posteriormente realiza secuenciación Sanger para comprobar dicha variante en *PKD2*. Se confirma la presencia en heterocigosis de la variante patogénica en el gen *PKD2*, excluyendo por tanto que se tratara de un artefacto de la secuenciación.

**Discusión:** La secuenciación masiva por semiconducción presenta una alta tasa de errores en los casos en los que las variantes se encuentren en regiones de homopo-

límeros de más de 7 bases, ya que se producen problemas de saturación de la señal generados por la presencia de bases idénticas consecutivas.

Ante una alta sospecha clínica, resulta imprescindible ampliar el estudio así como reevaluar los resultados obtenidos y conocer las limitaciones de las técnicas empleadas para evitar falsos negativos.

097

### DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA: EXPOSICIÓN DE UN CASO

P. Izquierdo Sayed, M. Santamaría López, A.M. Quesada Marín, M.D.C. Velázquez De Castro Del Pino, R. Escobar Conesa.

*Hospital Torrecárdenas, Almería.*

**Introducción:** Las variantes patogénicas en el gen *LAMB3*, que codifica la subunidad 3 de la proteína laminina, están relacionadas con formas intermedias y graves de Epidermólisis Ampollosa, caracterizada por la formación de ampollas a nivel de la lámina lúcida en la membrana basal de la piel. La forma intermedia no es letal, se presenta en la edad adulta y con lesiones que curan con relativa facilidad. Por el contrario, la forma grave provoca lesiones desde el nacimiento con una extensa denudación de piel y mucosas que puede ser hemorrágica. La muerte generalmente ocurre dentro de los primeros seis meses de vida.

**Exposición del caso:** Neonata de 15 días que acude a Urgencias derivada por pediatra de AP por erupción cutánea generalizada de 3 días de evolución sin otra sintomatología acompañante (no clínica gastrointestinal ni respiratoria), conservando buen apetito. No ambiente epidémico familiar. La madre refiere que las lesiones vesiculosas comenzaron en la mano derecha, que se rompieron, aplicando tras ello henna para su curación. De manera preventiva, aplicó también henna en la otra mano, apareciendo posteriormente lesiones costrosas en falanges distales tanto del dedo afectado en primer lugar como en el resto de dedos. También se objetivan lesiones ampollosas a tensión, algunas de ellas con costra tras ruptura, en ambos miembros inferiores y en región torácica lateral izquierda, compatibles con impétigo contagioso. Dada la edad de la paciente y la necesidad de tratamiento antibiótico se decide ingreso en planta. No respuesta a antibioterapia y tras ingreso siguen apareciendo por todo el cuerpo ampollas que se rompen con facilidad, algunas con contenido seroso amarillento claro.

Se lleva a cabo estudio genético de Epidermólisis Ampollosa. Tras la extracción, cuantificación y amplificación del ADN, se realiza un análisis por ultrasecuenciación (NGS) de los exones y las regiones intrónicas adyacentes de los genes de interés incluidos en el panel para la detección de variantes específicas y posibles variaciones en el número de copias (CNV).

Se encuentra la variante patogénica c349C>T, (p.Gln117Ter) en el gen *LAMB3*, en homocigosis. Esta variante genera un codón de parada prematuro y por ello es de esperar que lleve a la síntesis de una proteína truncada. Dado este resultado se llevó a cabo el estudio genético en los progenitores, que tuvo como resultado el hallazgo en ambos de la variante en heterocigosis.

**Discusión:** El papel del estudio genético realizado por el laboratorio es doble: por un lado, confirma o descarta

la sospecha clínica y, por otro, permite el asesoramiento genético a la familia. Los resultados son consistentes con el patrón de herencia autosómico recesivo que presentan las patologías relacionadas con el gen LAMB3. Por ello, la probabilidad de que los progenitores de la niña afectada tengan más hijos con la variante en homocigosis es del 25% en cada embarazo. Se remitió a los progenitores a la Consulta de Reproducción Asistida para tener en cuenta las opciones de fecundación in vitro y diagnóstico genético preimplantacional, en caso de desear tener más hijos.

#### Bibliografía:

- Bircher, A. J., Lang-Muritano, M., Pfaltz, M., Bruckner-Tuderman, L. Epidermolysis bullosa junctionalis progressiva in three siblings. *Brit. J. Derm.* 128: 429-435, 1993. [PubMed: [8494757](#), [related citations](#)] [[Full Text](#)]
- Fine, J.-D., Eady, R. A. J., Bauer, E. A., Briggaman, R. A., Bruckner-Tuderman, L., Christiano, A., Heagerty, A., Hintner, H., Jonkman, M. F., McGrath, J., McGuire, J., Moshell, A., Shimizu, H., Tadini, G., Uitto, J. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Derm.* 42: 1051-1066, 2000. [PubMed: [10827412](#), [related citations](#)]

## 098

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN LAS ENFERMEDADES DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL: SÍNDROME DE CHUNG-JANSEN

C. Amil Manjón, M. Palomino Alonso, M.T. Sánchez Calvin, R. Pérez De La Fuente, S. Mayo De Andrés, J.F. Quesada Espinosa, C. Palma Milla.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** El síndrome de Chung-Jansen es un trastorno autosómico dominante caracterizado por un retraso global del desarrollo con discapacidad intelectual y alteraciones psiquiátricas del comportamiento (agresividad, hiperactividad y rasgos autistas), así como sobrepeso u obesidad y rasgos dismórficos (frente ancha, cejas pobladas, dedos alargados y clinodactilia).

Se trata de una enfermedad asociada a variantes patogénicas en el gen *PHIP*, que codifica la proteína de interacción con el dominio homólogo a la pleckstrina localizado en el sustrato del receptor de insulina de tipo 1 (IRS1), y que participa en numerosos procesos del neurodesarrollo en los que están implicadas la ubiquitinación y las vías de señalización de la insulina.

**Exposición del caso:** Paciente mujer de 16 años sin antecedentes familiares de interés, en seguimiento en consultas de psiquiatría por presentar un trastorno de déficit de atención e hiperactividad, y en seguimiento en endocrino por sobrepeso, a la que se solicita estudio genético mediante exoma dirigido por discapacidad cognitiva.

Con anterioridad se había realizado un estudio de array-CGH en el que únicamente se detectó una duplicación de significado incierto, que no pudo correlacionarse con el fenotipo de la paciente.

Se realizó un estudio del exoma completo mediante secuenciación masiva NGS y se analizaron las variantes

obtenidas para los genes correspondientes al panel de discapacidad intelectual. Con ello se detectó en el gen *PHIP* una variante probablemente patogénica en heterocigosis: c.1450dup, p.(Ser484PhefsTer5) compatible con el fenotipo de síndrome de Chung-Jansen (OMIM 617991).

Posteriormente se realizó el estudio de segregación de dicha variante en el padre de la paciente, confirmándose que este no era portador de la misma. En la mayoría de las ocasiones se ha visto que estas mutaciones corresponden a un origen *de novo*, sin embargo, al no poder realizar el estudio de segregación en la madre por tratarse de un embarazo con ovodonación, este hecho no pudo confirmarse.

Finalmente, se consideró la variante como probablemente patogénica y al síndrome de Chung-Jansen como responsable del cuadro clínico que presentaba la paciente.

**Discusión:** La pérdida de función de la proteína y la haploinsuficiencia son mecanismos conocidos de patogénicidad en numerosos trastornos del neurodesarrollo, y en el caso del gen *PHIP* constituyen el principal mecanismo responsable del síndrome de Chung-Jansen. En este caso, la variante presente en la paciente genera un cambio en el marco de lectura y la terminación prematura de la proteína con la pérdida de más del 70% de la secuencia proteica, afectando entre otros a los dominios de interacción con IRS1 y los bromodominios.

Se ha visto que las proteínas codificadas por este gen participan en las vías de señalización de la insulina y los procesos de ubiquitinación, por lo que la pérdida de función de las mismas afectará a los diferentes procesos del neurodesarrollo en los que se encuentran implicadas.

La secuenciación masiva del exoma completo supone un avance en el diagnóstico genético de numerosas enfermedades como son los trastornos de discapacidad intelectual, que normalmente cursan con cuadros muy heterogéneos y difíciles de diagnosticar exclusivamente con criterios clínicos.

#### Bibliografía:

1. Jansen S. A genotype-first approach identifies an intellectual disability-overweight syndrome caused by PHIP haploinsufficiency. *European Journal of Human Genetics*, vol. 26-1, 2018, 54–63
2. Webster E. De novo PHIP-predicted deleterious variants are associated with developmental delay, intellectual disability, obesity, and dysmorphic features. *Cold Spring Harbor molecular case studies*, vol. 2-6, 2016, a001172

## 099

### DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN LA EDAD PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Perojil Jiménez<sup>1</sup>, L. Garre Morata<sup>1</sup>, F.J. Rodríguez Palomo<sup>1</sup>, S. García Linares<sup>1</sup>, A. Poyatos Andujar<sup>2</sup>, T. De Haro Muñoz<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada;

<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura (ECP), debido a elevadas concentraciones de colesterol-LDL (c-LDL) desde el nacimiento. Su mecanismo de transmisión es autosómico

dominante y se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL (*LDLR*) y menos frecuentemente por mutaciones del gen de la apolipoproteína B (*APOB*) y del gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*). Su prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 300-500 personas en la población general estimándose en 100.000 personas en España las que presentan este trastorno. El aceleramiento de la enfermedad aterosclerótica convierte este trastorno en un problema de salud pública y a pesar de todo esto, la mayoría de los pacientes están sin diagnosticar ni tratar.

El diagnóstico y tratamiento de los niños y adolescentes con HF debe individualizarse en función de los antecedentes familiares de ECP, los niveles de colesterol y la presencia de otros factores de RCV. Se puede sospechar en presencia de niveles de c-LDL > 190 mg/dL o bien con niveles de c-LDL > 150 mg/dL cuando se tiene la confirmación genética de HF o al menos la evidencia de transmisión vertical de la hipercolesterolemia y/o ECP en uno de los progenitores. Aunque la HF se puede sospechar con criterios clínicos, idealmente el diagnóstico genético es el definitivo.

Su diagnóstico se debe realizar conjuntamente con la HF Combinada, la Hipercolesterolemia Poligénica y otras causas de hipercolesterolemia secundaria como el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico o la colestasis.

**Exposición del caso:** Se trata de una paciente de 11 años que es derivada a endocrinología pediátrica por padre afecto de HF y con episodio de IAM a los 37 años. Solicitan analítica donde puede observarse cifras de colesterol total de 379 mg/dL [118-256 mg/dL] y c-LDL de 271 mg/dL [10-115 mg/dL]. Se descartó fallo renal e hipotiroidismo. Además se cursó un estudio genético completo de HF que comprendía a los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE* y *STAP1* así como genes asociados con otros tipos de hipercolesterolemia.

**Discusión:** Los resultados obtenidos fueron positivos frente a HF detectándose en heterocigosis una variante patogénica el gen *LDLR* (NM\_000527.4(*LDLR*):c.1199\_1207del(p.(Tyr400\_Phe402del)) tratándose de una delección de 9 nucleótidos que provoca la pérdida de los aminoácidos entre las posiciones 400-402. Variantes patogénicas en este gen se asocian a HF y provocan eventos de enfermedad coronaria prematura.

Tras el diagnóstico la paciente está en tratamiento con pravastatina y ezetimiba y ha disminuido su cifra de colesterol total y de c-LDL a 259 y 174 mg/dL respectivamente.

Para la identificación precoz en los familiares de un caso de HF ya diagnosticado es recomendable la realización del cribado en cascada familiar, que se puede hacer con los niveles de c-LDL y, conjuntamente con el estudio genético. La rápida respuesta por parte del laboratorio permite que se pueda actuar en pacientes en edad pediátrica e implementar de forma temprana aspectos saludables y un tratamiento eficaz que mejoren la calidad de vida del paciente.

#### Bibliografía:

- Mata P, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España. Documento de consenso. Atención Primaria 2014.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBa; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS. 2017

- Práctica Clínica en el SNS. 2017. Mach, F. et al. Revista Española de Cardiología 2020, 73(5):403.e1–403.e70

## 100

### DISGENESIA GONADAL MIXTA EN PACIENTE CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL

M. López García, J. Olivas García, B. Martínez Fernández, J.M. Álamo Marzo, M.E. García Payá, V. Agulló Re, J. Francés Ferré.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** La disgenesia gonadal mixta es una anomalía de la diferenciación sexual, que cursa con alteraciones en el desarrollo gonadal y habitualmente con características fenotípicas del Síndrome de Turner (ST). Es una condición poco frecuente y relacionada con anomalías numéricas de los cromosomas sexuales. Aproximadamente un 10-15% de los ST se muestran cromosómicamente como un mosaico de dos líneas celulares.

Las características fenotípicas principales son estatura baja, edad ósea retardada, cuello corto y ancho, anomalías cardiovasculares, renales, así como alteraciones oculares y auditivas entre otras. Las formas en mosaico en principio manifiestan menos síntomas debido a la presencia de células con dotación genética normal, aunque el fenotipo final depende del porcentaje de células afectadas y del material genético presente del cromosoma Y. Es importante indicar que las pacientes con presencia del cromosoma Y, tanto completo como parcial, tienen mayor riesgo de desarrollar gonadoblastoma.

**Exposición del caso:** Paciente mujer de 2 años en consulta de neuropediatría por episodio paroxístico. Se objetivan dificultades en lenguaje, aspectos sociales y facies con rasgos característicos del ST. En seguimiento por nefrología por ectasia renal desde el nacimiento. Antecedentes familiares sin interés.

Debido a la sospecha de ST, se le solicita un estudio genético mediante array (CytoScan 750K) que detecta una pérdida completa de uno de los cromosomas X y una ganancia de parte del material genético de un cromosoma Y en mosaico de aproximadamente el 50%, pero con ese cromosoma Y presentando algún tipo de reordenamiento. Estos hallazgos son compatibles con ST asociado a disgenesia gonadal mixta. Como consecuencia se recomienda entonces la realización de la FISH de distintas regiones del cromosoma Y para dilucidar el tipo de reordenamiento presente.

La FISH confirma los resultados del array: se detecta la presencia de 2 líneas celulares: una correspondiente al 73% en la que solo se detecta un cromosoma X y otra correspondiente al 27% restante en la que se observa un cromosoma X y un fragmento de cromosoma Y que contiene el gen *SRY*.

Sin embargo, la discapacidad intelectual que padece no es explicable por la disgenesia gonadal. Por este motivo se solicita la ampliación del estudio con exoma clínico, en el que sólo se detecta la presencia de una variante de significado incierto en el gen *DEPDC5* asociada a epilepsia focal familiar con focos variables tipo 1, pendiente de segregación familiar.

**Discusión:** A pesar de detectarse la presencia del gen *SRY*, la paciente muestra un fenotipo compatible con ST con genitales externos fenotípicamente femeninos,

probablemente ello depende del bajo porcentaje de células alteradas.

Los hallazgos de laboratorio permitieron un diagnóstico de ST y mejor seguimiento clínico de la paciente. Sin embargo, el resultado del exoma no parece estar relacionado con el fenotipo de la paciente evidenciando que actualmente las técnicas genéticas poseen limitaciones que, en ocasiones, impiden llegar a un diagnóstico definitivo.

## 101

### DOBLE TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA: POSIBLE CAUSA DE INFERTILIDAD

C. Cañavate Solano, A. Reche Martínez, E. Melguizo Madrid, M. Mayor Reyes, D. Santotoribio Camacho.

*Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real.*

**Introducción:** Actualmente muchos casos de infertilidad tanto masculina como femenina son detectados precozmente gracias a los estudios genéticos que se les realiza a dichos pacientes. El estudio genético ha mejorado las perspectivas gestacionales de parejas infértiles permitiendo una orientación diagnóstica y de tratamiento, mejorando los resultados reproductivos en la actualidad. Estos estudios bien orientados ayudan a los pacientes a conseguir un embarazo a término y a decidir sobre su deseo de ser padres.

**Exposición del caso:** Mujer de 32 años que acude a Consulta de Ginecología por deseo gestacional. Refiere esterilidad de 2 años. Nulligesta. No refiere enfermedades de interés.

Exploración ginecológica:

- Genitales externos: normales.
- Especuloscopia: vagina y cérvix normales, leucorrea de aspecto normal.
- TBM: cervix móvil, no doloroso. No se palpan amasas ni megalias.

Se realiza perfil gonadal entre el 3º-5º día del ciclo obteniendo resultados dentro de la normalidad. Perfil Tiroideo y Serología dentro de la normalidad. Todas las determinaciones fueron realizadas en Alinity-i (Abbott Diagnostic), detección por Quimioluminiscencia.

Varón con todos los estudios dentro de la normalidad (incluido seminograma).

Se realiza a la paciente un estudio citogenético CARIOTIPO CONSTITUCIONAL, SANGRE (Q+) (método: Análisis cromosómico del cultivo celular). Han sido analizadas 65 metafases, sexo cromosómico femenino. Resolución cromosómica: 500 bandas.

FÓRMULA CROMOSÓMICA según ISCN 2020: mos 45,XX,der(14;21)(q10;q10)[43]/45,XX,der(15;21)(q10;q10)[8]/46,XX[14].

En el estudio citogenético realizado se detectan TRES líneas celulares MOSAICISMO (mos): una línea celular mayoritaria que presenta un cromosoma derivativo formado por la fusión céntrica (translocación robertsoniana) de los cromosoma 14 y 21, una segunda línea celular minoritaria que presenta otro cromosoma derivativo distinto al anterior formado por la fusión céntrica (translocación robertsoniana) de los cromosomas 15 y 21, y una línea minoritaria normal 46,XX.

**Discusión:** La presencia de dos translocaciones distintas en mosaico con una línea celular normal representa un

acontecimiento excepcionalmente raro con muy pocos casos descritos en la bibliografía. Un caso similar lo describen Berend SA et al (1998) de un paciente con dos líneas celulares que presentan dos reordenamientos distintos de novo (American Journal of Medical Genetics 80:252-259 (1998)).

Los portadores de translocaciones robertsonianas presentan un riesgo mayor de tener descendencia con anomalías cromosómicas, además de infertilidad al producir gametos desequilibrados durante la meiosis (Gardner, RM et al. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Fourth Edition. Oxford. 2012).

Debido al carácter excepcional de este resultado, se recomienda, desde la consulta de asesoramiento genético, realizar estudio citogenético a los padres de la paciente para determinar el carácter heredado o de novo de las alteraciones. Se le informa a la paciente desde la consulta que el estudio citogenético realizado está sujeto a limitaciones, como pueden ser la existencia de un mosaico de baja frecuencia, la presencia de alteraciones estructurales crípticas que solo se pueden evidenciar mediante la aplicación de otras técnicas. La paciente tras Consejo Genético desistió de su deseo genésico, ya que la gestación podría dar lugar a gametos desequilibrados. Actualmente los progenitores y la paciente siguen en estudio en la consulta de Consejo Genético.

#### Bibliografía:

- Berend SA et al. American Journal of Medical Genetics 80:252-259 (1998).
- Gardner, RM et al. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Fourth Edition. Oxford. 2012

## 102

### EFICACIA DEL GENOTIPADO DE LOS GENES DPYD Y UGT1A1, PREVIO A TRATAMIENTO CON FLUOROPYRIMIDINAS Y/O IRINOTECÁN; DISTRIBUCIÓN ALÉLICA DE VARIANTES EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

I. Ferrer Bolufer<sup>1</sup>, X. Galiana Vallés<sup>1</sup>, S. Izquierdo Álvarez<sup>2</sup>, P. Carrasco Salas<sup>3</sup>, R. González Tarancón<sup>2</sup>, M. Santamaría González<sup>2</sup>, C. Guzmán Luján<sup>1</sup>, A. Serrano Mira<sup>3</sup>, M. José Safón<sup>1</sup>, R. Rodríguez López<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia; <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>3</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

**Introducción:** El genotipado de los polimorfismos del gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) (OMIM: 612779) y los alelos del promotor de UGT1A1 (OMIM: 191740), se consideran imprescindibles para el ajuste del tratamiento con fluoropirimidinas y/o irinotecán, indicados en neoplasias gastrointestinales. El informe farmacogenético previo al tratamiento ha demostrado evitar la grave toxicidad que se producía en un porcentaje no despreciable de los pacientes tratados. La descripción de las frecuencias alélicas de las variantes en nuestras poblaciones de referencia y circundantes, resulta de gran interés en la prescripción de estos antineoplásicos<sup>1,2,3</sup>.

**Objetivos:** Caracterizar la distribución alélica de la región promotora del gen UGT1A1 asociada con Síndrome de Gilbert (OMIM 143500): UGT1A1\*28 (rs3064744), así como las variantes del gen DPYD con evidente aplicación en farmacogenética: DPYD\*2A (rs3918290); c.1679T>G

(rs55886062); c.2846A>T (rs67376798) y c.1129-5923C>G (rs75017182; HapB3) en tres series de pacientes españoles que van a recibir tratamiento con irinotecán y/o fluoropirimidinas, respectivamente.

**Material y Método:** Estudio transversal y multicéntrico realizado en la población valenciana, aragonesa y andaluza occidental, entre 2012 y 2023. Se incluyeron respectivamente 2930, 1908 y 413 individuos afectados de neoplasias de colon 51.6%, recto 26.7%, páncreas 6.15%, gástrico 3.21%, esófago 2.8%, colangiocarcinoma 2.65% o mama 1.24%, estudiados por ser candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas y/o irinotecán. El genotipado de la región de repeticiones TA del gen *UGT1A1* se realizó mediante el análisis de fragmentos de los posibles alelos consenso: [TA]6, [TA]7, [TA]5 o [TA]8; las variantes del gen *DPYD* se identificaron mediante sondas específicas de discriminación alélica Taqman (Applied Biosystems), previa amplificación en un QuantStudio5.

**Resultados:** La distribución alélica del polimorfismo rs3064744 del gen *UGT1A1* fue 6TA/6TA 47.95%, 6TA/7TA 40%; 7TA/7TA 12.05% en población valenciana y 6TA/6TA 44%, 6TA/7TA 43%; 7TA/7TA 12% en población aragonesa. Las frecuencias alélicas identificadas para las variantes de obligado estudio farmacogenético en el gen *DPYD* fueron, en orden desde mayor frecuencia, y en poblaciones valenciana, aragonesa y andaluza respectivamente: c.1236G>A (rs56038477) (HapB3) 0.010, 0.020 y 0.008, seguida de c.2846A>T (rs67376798) 0.004, 0.007 y 0.0013; c.1905 + 1G>A (rs3918290, *DPYD*\* 2A) 0.001, 0.003 y 0.004; finalmente c.1679T>G (rs55886062) 0.0007, 0.001 y 0.001, entre los pacientes estudiados. 2 pacientes valencianos (0,068%) y 3 pacientes aragoneses (0,104%) portaban la variante c.1236G>A (rs56038477) (HapB3) en homocigosis. 23 pacientes que portaban variantes del gen *DPYD* resultaron además portadores del genotipo de riesgo 7TA/7TA del gen *UGT1A1*.

**Conclusión:** El estudio farmacogenético previo al tratamiento resulta de relevancia para la prevención de graves efectos adversos. La evaluación y comparación de las frecuencias genotípicas de las variantes de interés en amplias series de pacientes, reveló la indicación terapéutica individualizada en 231 de 5251, con evitación de teratogenia grave en 226. Los portadores de una variante del gen *DPYD* junto al genotipo 7TA/7TA fueron considerados de especial riesgo. Los centros hospitalarios participantes confirman la no comunicación de efectos adversos mortales/graves desde la instauración de las determinaciones moleculares expuestas.

#### Bibliografía:

- Miarons M. Allelic Frequency of *DPYD* Genetic Variants in Patients With Cancer in Spain: The Photo*DPYD* Study. *Oncologist*. 2023; 28(5):e304-e308.
- Fragoulakis V. Estimating the Effectiveness of *DPYD* Genotyping in Italian Individuals Suffering from Cancer Based on the Cost of Chemotherapy-Induced Toxicity. *The American Journal of Human Genetics*. 2019; 104(6):1158-1168.
- Rodríguez-López R. Phenotypic variability in expressivity and deleterious capability of the homozygous *UGT1A1*\*28 genotype. *Journal of Analytical Techniques and Reseserch*. 2023

## 103

### EL ESTUDIO GENÉTICO Y LA CREATIN QUINASA COMO PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO EN DISTROFÍAS MUSCULARES

M. Weiland González, S. Buzo, O. Azougagh, A. Gragera.

*Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.*

**Introducción:** Tanto la distrofia muscular de Duchenne como la de Becker se caracterizan por la debilidad progresiva y atrofia muscular producidas por mutaciones en el gen *DMD*, gen que codifica para la proteína distrofina, proteína que actúa de anclaje entre las proteínas citoesqueléticas y las proteínas integrales de la membrana.

**Exposición del caso:** Paciente que es seguido en su hospital de nacimiento por crecimiento intrauterino retardado, bajo peso e hipertransaminasemia leve que ingresa a los 17 meses para completar estudio por hipertransaminasemia moderada y fallo de medro.

En su ingreso se realiza un estudio periférico neurofisiológico en el que no se recogen signos patológicos además de un electromiografía de extremidades y analítica complementaria;

- Hemograma: Serie roja y Plaquetas normales
- Coagulación: Normal.
- Bioquímica: Glucosa 78 mg/dL, iones, proteínas totales, urea, BUN, Creatinina y Bilirrubina normales. Además del perfil tiroideo normal.
- La aspartato aminotransferasa 375 U/L, la alanina aminotransferasas 318 U/L, Fosfatasa alcalina de 166 U/L, Lactato deshidrogenasa de 1145 U/L y la Creatin quinasa de 17.441 U/L

Tras la importante elevación de la creatin quinasa en suero, el laboratorio se pone en contacto con pediatría para constatar el resultado con varias determinaciones de creatin quinasa. Todas ellas dan resultados en torno a 18888 U/L. La restricción de crecimiento pre y posnatal junto con los valores de creatin quinasa en rango distrófico hacen sospechar de una distrofinopatía.

Se solicita al laboratorio estudio genético mediante secuenciación por Sanger del gen *DMD*, gen relacionado con la distrofia muscular de Duchenne y cuyo resultado fue;

La identificación de una variante patogénica en hemocigosis c.5697dupA p.(Leu1900Ilefs\*6) en el gen *DMD* que permitió confirmar la sospecha clínica de Distrofia muscular de Duchenne con una alta probabilidad. Al tratarse de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, los varones presentan síntomas clínicos de la enfermedad con inicio entre la infancia temprana, siendo uno de los primeros síntomas la elevación de la creatin quinasa en rangos muy patológicos, más de 10 veces superior al valor de referencia. Se recomendó por parte del laboratorio realizar estudio de segregación para poder predecir el riesgo de recurrencia así como ofrecer un asesoramiento genético y reproductivo.

En este caso, el paciente sigue en seguimiento por neuropediatría cuya evolución del desarrollo es lentamente favorable.

**Discusión:** En la distrofia muscular de Duchenne es importante el diagnóstico precoz para poder prevenir las complicaciones y el avance así como realizar estudio de segregación para poder predecir el riesgo de recurrencia y poder ofrecer por parte del laboratorio un asesoramiento genético y reproductivo.



104

## EL PAPEL DEL GEN RPS14 COMO BIOMARCADOR EN EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. ABORDAJE DEL LABORATORIO CLÍNICO

B. Luis Sánchez<sup>1</sup>, R. Ancos Pintado<sup>2</sup>, A. Rodríguez-García<sup>2</sup>, J. Martínez-López<sup>2</sup>, M. Linares<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** El Síndrome Mielodisplásico (SMD) es una enfermedad clonal que surge de la expansión de células madre hematopoyéticas mutadas. Se clasifica en distintos subgrupos, entre los que se encuentra el SMD con delección 5q (SMD del(5q)), que causa la haploinsuficiencia de genes como *CSNK1A*, *SPARC* y *RPS14*.

La reducción de la expresión de *RPS14* causa una sobreexpresión de TP53, parada del ciclo celular y apoptosis provocando una displasia eritrocítica característica. Por su parte, la disminución de la expresión de *CSNK1A* proporciona una ventaja proliferativa a las células mutadas en SMD.

La lenalidomida es un inmunomodulador que promueve la degradación del TP53 acumulado, rescatando el fenotipo eritroide y promoviendo la apoptosis selectiva de las células SMD con esta haploinsuficiencia, siendo especialmente efectivo en estos pacientes.

**Objetivos:** En este estudio se analiza si los pacientes de SMD no del(5q) pero con niveles disminuidos de *RPS14* (*RPS14* low), comparten características moleculares con los pacientes SMD del(5q), pudiéndose beneficiar así del tratamiento con lenalidomida.

Asimismo se estudia la relación entre el nivel de expresión de *RPS14*, la progresión de la enfermedad y su pronóstico.

**Materiales y Métodos:** A partir de muestras de médula ósea de una cohorte de pacientes SMD de nuestro hospital, se realizó la extracción de RNA (Kit Allprep DNA RNA Mini kit. Qiagen) y RT-PCR con sondas Taqman (Veriti 96 Well Thermal Cycler. Applied Biosystems). Adicionalmente se realizó NGS (secuenciador Ion Proton). Por otra parte se expandieron cultivos de células CD34+ (medio StemSpan) 10 días con/sin lenalidomida. Los resultados se analizaron con el programa Graphad/SPSS.

### Resultados:

- La expresión de *RPS14* es menor en patologías como SMD, Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Policitemia Vera, siendo mayor en el Síndrome Mieloproliferativo Crónico.
- La expresión de *RPS14* disminuye cuando aumenta el riesgo (Escala IPSS).
- Una menor expresión de *RPS14* se asocia con un peor pronóstico, transformación a LMA y con un menor porcentaje de supervivencia.
- Los genes *TP53* y *P21* presentan una expresión elevada en pacientes de SMD no del(5q) *RPS14* low mientras que *CK1α1* disminuye.
- El tratamiento con Lenalidomida produce una mejora en la expansión ex-vivo de células de pacientes de SMD no del (5q) *RPS14* low.

**Conclusiones:** Se confirma la sobreexpresión de las proteínas TP53 y P21 y la baja expresión de CK1α1 en pacientes SMD con baja expresión de *RPS14* sin delección 5q, concordando con el papel molecular que tienen en el fenotipo de estos pacientes.

Este estudio destaca la importancia de la detección de

los niveles de expresión de *RPS14* desde el laboratorio clínico, para el beneficio del tratamiento con lenalidomida de los pacientes con *RPS14* low y la posible relación con el riesgo y desarrollo de la enfermedad. Esto podría llevar a un seguimiento clínico más exhaustivo o posible estratificación de estos pacientes, ya que también se ha comprobado que la expresión de este gen disminuye en los grupos de alto riesgo y en pacientes que presentan transformación a LMA.

Asimismo, los niveles de *RPS14* podrían utilizarse como un valor pronóstico de supervivencia.

### Bibliografía:

- Cumbo C, Tota G, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. TP53 in Myelodysplastic Syndromes: Recent Biological and Clinical Findings. *Int J Mol Sci.* 2020 May 13;21(10):3432. doi: 10.3390/ijms21103432
- Gaballa, M.R., Besa, E.C. Myelodysplastic syndromes with 5q deletion: pathophysiology and role of lenalidomide. *Ann Hematol* 93, 723–733 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2022-3>
- Hellström-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management. *Haematologica.* 2020 Jul;105(7):1765-1779. doi: 10.3324/haematol.2020.248955.

105

## ENFERMEDAD MITOCONDRIAL Y UMBRAL DE HETEROPLASMA: A PROPÓSITO DE UN CASO

B. Martínez Fernández, J. Olivas García, M. López García, M.E. García Paya, J.M. Álamo Marzo, V. Agulló Re, C. Gil García.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** El diagnóstico de enfermedades mitocondriales requiere un alto nivel de sospecha debido a su expresión fenotípica variable y multisistémica.

En la división celular, las copias de ADN mitocondrial (ADNmt) se replican y reparten aleatoriamente entre las mitocondrias recién sintetizadas, que a su vez se distribuyen al azar entre las células hijas. Este fenómeno llamado segregación replicativa puede conducir a una deriva genética, en la que aleatoriamente las mitocondrias mutadas, previamente por debajo de un umbral de expresión, al aumentar su proporción frente a las no mutadas, superen dicho umbral y den lugar al desarrollo de la enfermedad. Además la tasa de mutación del ADNmt es 15 veces superior al ADN nuclear y carece de histonas y otros mecanismos de reparación.

Así una célula hija puede recibir una población pura de mitocondrias normales o mutantes (homoplasmia), o una mezcla (heteroplasmia). Además durante la ovogénesis el número de moléculas de ADNmt dentro del ovocito se reduce antes de su amplificación. Este fenómeno se conoce como “cuello de botella mitocondrial” y favorece los cambios de porcentaje de ADNmt mutante presentes en la descendencia.

Debido a estos procesos y que las mitocondrias son heredadas exclusivamente por vía materna, puede existir una amplia variabilidad fenotípica dentro de una misma familia.

**Exposición del caso:** Mujer valorada por nefrología durante la gestación por proteinuria en rango nefrótico

e hipertensión. Como antecedentes personales destaca hipoacusia neurosensorial y dislipemia crónica con desarrollo de diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Como antecedentes familiares tiene una madre con DMNID e hipoacusia, y tías y primos por vía materna con sordera. En la biopsia renal se diagnostica de glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS).

Ante estos hallazgos se sospecha de una enfermedad genética, descartando enfermedad de Fabry y síndrome de Alport. En 2022 se solicita estudio genético a partir de sangre periférica para despistaje de enfermedad mitocondrial mediante metodología NGS, en el que se detecta la variante patogénica m. 3243A>G en el gen *MT-TL1* del genoma mitocondrial, con un 20% de heteroplasmia. La presencia de esta variante es compatible con Síndrome de MELAS con DMNID, hipoacusia y GEFS. Esta presentación del síndrome (que en un 80% de los casos cursa con encefalopatía, acidosis láctica y episodios stroke-like) es debida a la penetrancia incompleta y expresividad variable a su vez dependiente del grado de heteroplasmia detectado y del tejido afectado.

Se recomienda análisis dirigido a los familiares directos de sexo femenino. En la madre y hermana no se detecta la variante patogénica con la técnica actual, sin embargo, en su hija se detecta con un 30% de heteroplasmia.

**Discusión:** La paciente transmitirá la variante patogénica a toda su descendencia, sin embargo, el fenómeno de heteroplasmia, condicionado por los mecanismos de deriva genética y "cuello de botella mitocondrial", conllevan una distribución irregular del ADNmt mutado entre las células hijas. Esto explicaría el caso de nuestra paciente, en el que se ha superado el umbral de heteroplasmia respecto a su madre y hermana, y que además se ha visto incrementado en su hija.

#### Bibliografía:

1. Wong LC, et al. Interpretation of mitochondrial tRNA variants. *Genet Med.* 2020 May;22 (5):917-926.
2. Goto Y, et al. A mutation in the tRNA (Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature.* 1990 Dec 13;348 (6302):651-3.
3. Majamaa K, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *Am J Hum Genet.* 1998 Aug;63 (2):447-54.

106

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS NUCLÉICOS A PARTIR DE DIFERENTES ESPECÍMENES

D. Carrasco-Gómez, D. Ceacero-Marín, C. Aguilera-Román, S. Voces-Marfil, B. Fernández-Cidón, A. Esteve-García, P. Alía-Ramos, A. Padró-Miquel.

*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** La extracción de ácidos nucleicos es una técnica fundamental en el campo de la genética que permite aislar y purificar ADN de una muestra biológica. Actualmente el espécimen más usado para la obtención de ADN en laboratorios de diagnóstico genético de enfermedades hereditarias es sangre, aunque se pueden emplear otros

especímenes como saliva o tejidos.

La extracción de ácidos nucleicos se ha automatizado y optimizado para maximizar la cantidad y calidad del ADN obtenido, así como para minimizar la contaminación y los errores. La concentración de ADN puede afectar a la realización de diversas pruebas genéticas, como la reacción en cadena de la polimerasa(PCR).

**Objetivo:** Comparar la cantidad, concentración y amplificación de ácidos nucleicos obtenidos a partir de tres especímenes diferentes: sangre, saliva y capa leucocitaria(BC del inglés *buffy coat*).

**Materiales y métodos:** Se realizó la extracción de ADN con el instrumento Maxwell®RSC48System(Promega®) de 134 muestras de sangre(ref.AS1520), 108 de saliva(ref. AS1630) y 102 de BC(ref.AS1540), y posteriormente se cuantificaron con el instrumento Quantus™Fluorometer. Tras igualar concentraciones se realizó una PCR a tiempo real para comprobar la amplificación de todos los extractos.

Se descartaron datos aberrantes con un diagrama de cajas y bigotes, se calculó la media, desviación estándar(SD) y el coeficiente de variación(CV) de la cantidad y concentración de ADN, se realizó el test de Kruskal-Wallis para comparar las medias de los tres grupos de especímenes y el test de Levene para comparar la SD.

**Resultados:** Los resultados en **Tabla1** muestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración y cantidad de ADN extraído según el espécimen: la máxima concentración se observa en el de BC y la mínima en el de la sangre. Sin embargo, para este último se encuentra la menor desviación estándar y coeficientes de variación.

**Tabla1.** Resultados de media de cantidad de ADN y media, desviación estándar(SD) y coeficiente de variación(CV) de la concentración de ADN, valor del test estadístico Kruskal-Wallis(\*) y el valor del test de Levene(\*\*).

	SANGRE	SALIVA	BC	Prueba estadística
n	130	103	102	
Media (cantidad ADN,pg)	8,38	14,27	34,55	*p=3,307x10 <sup>-9</sup>
Media (concentración ADN,ng/μL)	55,89	95,11	230,36	*p=3,355x10 <sup>-5</sup>
SD (concentración ADN,ng/μL)	20,71	79,16	148,63	** p=4,44089x10 <sup>-16</sup>
CV(%)	37,04	83,23	64,52	

Se igualaron las concentraciones y se consiguió amplificación de todas las muestras de ADN obtenidas a excepción de 9 muestras pertenecientes al grupo de saliva(8,82%).

**Conclusión:** Cada uno de los especímenes probados presenta ventajas frente a los demás, como la facilidad de recogida de la saliva o la obtención de una alta concentración de ADN de la BC; sin embargo, también presentan desventajas: la saliva muestra el mayor CV y no consigue amplificación en un 8,82% de muestras, lo cual concuerda con que estas muestras no deban de ser usadas en algunas técnicas genéticas(1), y la BC presenta una elevada variabilidad en la concentración de ADN obtenido, debido a la recogida manual.

En cambio, la extracción a partir de muestras de sangre

presenta la ventaja de dar concentraciones de ADN más estables, lo cual supone una mayor robustez para utilizar este ADN en pruebas genéticas posteriores.

#### Bibliografía:

- Yao RA, et al. Quality of whole genome sequencing from blood versus saliva derived DNA in cardiac patients. *BMC Med Genomics*. 2020;29;13(1):11.

## 107

### ESTUDIO DE CORRELACIÓN DEL GENOTIPO APOE CON LA CONCENTRACIÓN DE BIOMARCADORES DE ALZHEIMER EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

D. Ceacero-Marín, B. Fernández-Cidón, L. García-Tejada, A. Padró-Miquel, C. Aguilera-Roman, L. Martínez-Zamorano, P. Alía-Ramos, D. Dot-Bach.

*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia neurodegenerativa a nivel mundial. Su expresión clínica es de origen tardío, por tanto, es importante identificar factores de riesgo que ayuden a un diagnóstico precoz.

En líquido cefalorraquídeo (LCR), se han identificado 3 biomarcadores que se relacionan con la EA. El péptido  $\beta$ -amiloide 1-42 ( $A\beta$ 42) se asocia al depósito amiloide cerebral, la proteína tau total (tTau) se relaciona con la cantidad de ovillos neurofibrilares y la proteína tau en forma fosforilada (pTau) se vincula con la degeneración neurofibrilar. Por otro lado, los cocientes entre las diferentes proteínas medidas en LCR (tTau/ $A\beta$ 42 y pTau/ $A\beta$ 42) presentan un mayor valor predictivo que los biomarcadores de forma individual.

De forma paralela, los pacientes portadores del alelo E4 del gen *APOE* presentan un mayor riesgo de sufrir EA. En pacientes heterocigotos se multiplica el riesgo por 3, mientras que en homocigotos se multiplica por 15.

**Objetivo:** El objetivo es estudiar la correlación de las concentraciones en LCR de  $A\beta$ 42, tTau, pTau, tTau/ $A\beta$ 42 y pTau/ $A\beta$ 42 con el genotipo de *APOE*.

**Material y método:** Se exportó una base de datos del laboratorio de 38 pacientes con concentraciones en LCR de  $A\beta$ 42, tTau, pTau, tTau/ $A\beta$ 42 y pTau/ $A\beta$ 42, así como el genotipo *APOE* en sangre EDTA-K3. Se realizó un estudio descriptivo comparando las concentraciones de estos biomarcadores en pacientes portadores y no portadores del alelo E4 del gen *APOE*.

Las muestras de LCR fueron recogidas en tubo CSF (*cerebrospinal fluid*) (referencia 63.614.625). Las muestras de sangre fueron recogidas en tubos de EDTA-K3 (referencia 368.857). El ADN fue extraído en el sistema Maxwell® RSC 48 (Promega) que utiliza como principio de separación la lisis celular y la unión de los ácidos nucleicos a partículas de sílice magnetizadas.

Las concentraciones en LCR de  $A\beta$ 42, tTau y pTau fueron medidas por inmunoanálisis quimioluminiscente en el módulo e801 del sistema automatizado Cobas® 8000 (Roche Diagnostics). El genotipo de la *APOE* se determinó por discriminación alélica con sondas alelo-específicas mediante una reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real en el Termociclador QuantStudio3 (Thermo Scientific).

Se llevó a cabo el análisis estadístico de comparación

de medianas de los dos grupos mediante el test Wilcoxon Rank-Sum.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Mediana de las concentraciones en LCR en pacientes portadores y no portadores del alelo E4 del gen *APOE* y significación estadística mediante p-valor.

Magnitud	No portadores E4 (n=26)	Portadores E4 (n=14)	p-valor
<b>A<math>\beta</math>42</b> (ng/L)	1.016,15	729,08	0,1400
<b>tTau</b> (ng/L)	267,15	358,25	0,0185*
<b>pTau</b> (ng/L)	24,82	35,12	0,0201*
<b>tTau/A<math>\beta</math>42</b>	0,325	0,545	0,0076*
<b>pTau/A<math>\beta</math>42</b>	0,031	0,0528	0,0076*

**Conclusiones:** Las concentraciones en LCR de los biomarcadores tTau, pTau, tTau/ $A\beta$ 42 y pTau/ $A\beta$ 42 se correlacionan positivamente con la presencia del alelo E4 del gen *APOE*. Estos resultados confirman que los pacientes portadores del alelo E4 presentan un mayor riesgo de desarrollar EA.

Futuros estudios evaluarán la relación de estas variables con la clínica de los pacientes con demencia y su aportación al diagnóstico de la EA.

## 108

### ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS MÁS FRECUENTES DEL GEN CYP2C9 EN NUESTRO ENTORNO

B. Martínez Fernández, C.D.J. Rojas Gómez, J. Martínez Olivares, I. González Hermoso, M.E. García Paya, J.M. Álamo Marzo, V. Agulló Re.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** El CYP2C9 es la enzima más importante involucrada en el metabolismo del fármaco siponimod (80%).

Siponimod es un agente inmunomodulador indicado para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva con enfermedad activa. Actúa como antagonista funcional del receptor de esfingosina 1-fosfato de los linfocitos, lo que previene su salida de los ganglios linfáticos, limitando la inflamación. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, bradicardia, linfopenia, infecciones del tracto urinario y tracto respiratorio.

El gen que codifica la enzima CYP2C9 (OMIM #601130) incluye dos variantes alélicas que se asocian a actividad enzimática disminuida: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.430C>T, p.Arg144Cys) y CYP2C9\*3 (rs1057910, c.1075A>C, p.Ile359Leu).

Antes de iniciar el tratamiento con siponimod se debe determinar el estado metabolizador del CYP2C9. En los metabolizadores pobres con genotipo CYP2C9\*3\*3 está contraindicado su uso, y con genotipo CYP2C9\*2\*3 (aclaramiento del 52-55%) se recomienda dosis de mantenimiento de 1 mg/día. En los metabolizadores intermedios con genotipo CYP2C9\*1\*3 (aclaramiento del 62-65%) se recomienda dosis de mantenimiento de 1 mg/día, y con genotipo CYP2C9\*2\*2 (aclaramiento del 80%) se recomienda dosis de mantenimiento de 2 mg/día. Por último,

en los metabolizadores normales con genotipo CYP2C9\*1\*1 o \*1\*2 (aclaramiento del 99-100%) se recomienda dosis de mantenimiento de 2 mg/día.

**Objetivos:** Realizar una comparativa de la frecuencia de las variantes alélicas poblacionales del gen CYP2C9 analizadas en nuestro laboratorio frente a los datos disponibles en la bibliografía.

**Material y método:** Se realiza un estudio de las variantes alélicas \*2 y \*3 del gen CYP2C9 mediante PCR a tiempo real y análisis de las curvas/picos generados por la diferencia de temperatura de fusión (temperatura de melting). Se incluye a los pacientes con estudio genético de CYP2C9 durante un periodo de 2 años. La base de datos de laboratorio se obtuvo del SIL. Se compara la frecuencia de las variantes alélicas de nuestra muestra con otros estudios.

**Resultados:** Entre mayo de 2021 y mayo de 2023, se realizaron el estudio genético 38 pacientes, de los cuales 15 (39,5%) fueron portadores de alguna de las variantes alélicas analizadas y 23 (60,5%) no presentaban ninguna de estas variantes. De los 15 pacientes portadores fueron, 5 pacientes (13,2%) con genotipo \*1\*2; 8 pacientes (21,1%) con genotipo \*1\*3; 1 paciente (2,6%) con genotipo \*2\*2; 1 paciente (2,6%) con genotipo \*2\*3; y ningún paciente con genotipo \*3\*3.

En total fueron 9 pacientes (23,7%) con genotipo \*1\*3, \*2\*3 o \*3\*3 a los cuales se les recomendó ajuste de dosis. En estos, los datos obtenidos fueron superiores a los publicados en la bibliografía respecto a la población caucásica, que cifran la presencia del genotipo \*1\*3 en un 9-12%, del genotipo \*2\*3 en un 1,4-1,7%, y del genotipo \*3\*3 en un 0,3-0,4%.

De estos, el genotipo CYP2C9\*1\*3 fue el más frecuente.

**Conclusión:** En nuestro laboratorio, el 23,7% de los pacientes estudiados requieren ajuste de dosis en el tratamiento con siponimod. De estos, el genotipo CYP2C9\*1\*3 fue el más frecuente.

Sin embargo, los datos obtenidos en nuestro laboratorio fueron superiores a los publicados en la bibliografía.

#### Bibliografía:

1. Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen CYP2C9 y la prescripción de siponimod. 2022; v.1.
2. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191414001/FT\\_1191414001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191414001/FT_1191414001.pdf)
3. Díaz-Villamarín X, et al. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. Biomed Pharmacother. 2022 Sep;15(3):113-536.

109

## ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LOS PRINCIPALES POLIMORFISMOS DEL GEN DPYD EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

E. Valera Núñez, M. De Juan Asperilla, L. Morell Jurado, R. Palma Fernández, M. Chafer Rudilla.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

**Introducción:** La enzima dihidropiridina deshidrogenasa (DPD) se encarga de degradar las fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo (5FU). La disminución de la actividad de esta enzima se relaciona con un mayor riesgo de toxicidad grave

en pacientes tratados con dosis estándar de 5FU. El déficit provoca epilepsia, retraso motor y mental. Mutaciones en el gen *DPYD* dan lugar a variantes alélicas que disminuyen la actividad enzimática. Las más prevalentes son *DPYD D949V* (c.2846A>T, rs67376798), *DPYD IVS10* (HapB3, c.1129-5923C>G, c.1236G>A, rs75017182), *DPYD2A* (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A, rs3918290) y *DPYD\*13* (c.1679T>G, rs55886062). Los portadores de *D949V* y *IVS10* tienen una reducción enzimática del 25% por cada alelo, los heterocigotos tendrán una reducción del 25% y los homocigotos o los heterocigotos compuestos del 50%. En el caso de *DPYD\*2A* y *DPYD\*13*, la reducción es del 50% por cada alelo, así pues, los homocigotos o los heterocigotos compuestos tienen una reducción del 100%. Por tanto, con el fin de optimizar el tratamiento y minimizar los efectos adversos asociados es muy importante analizar estas variantes alélicas.

**Objetivos:** Comparar la frecuencia de las variantes alélicas en nuestra población del gen *DPYD* con las reflejadas en la bibliografía.

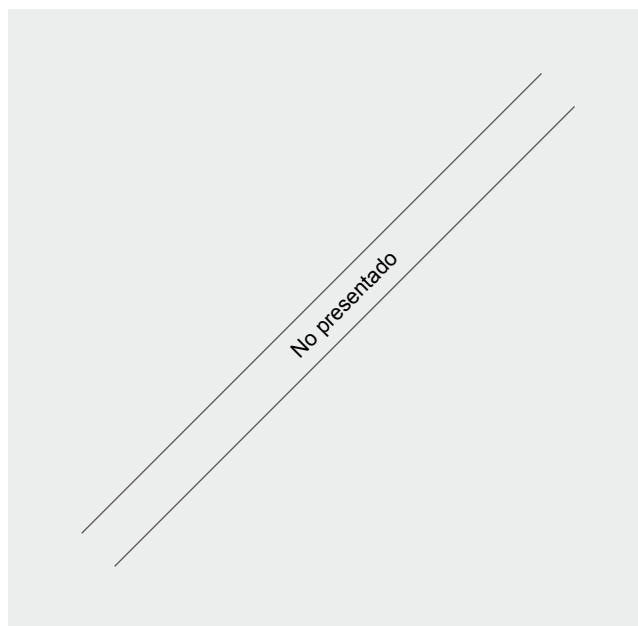
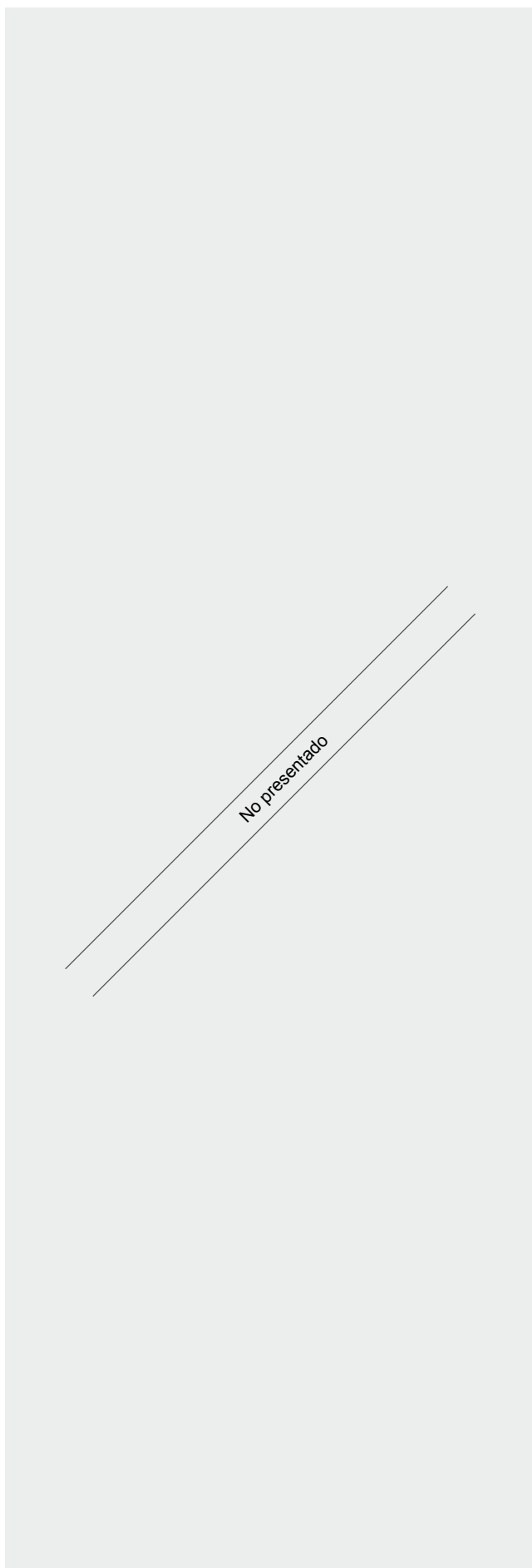
**Material y métodos:** Se llevó a cabo un análisis de las variantes alélicas \*2A, \*13, *D949V* e *IVS10* del gen *DPYD* mediante PCR a tiempo real y posterior análisis de las curvas de fusión o melting (LightCycler 480II de Roche) con el kit LightMix® in-vitro diagnostics Multi-SNiP *DPYD*. Se analizaron las curvas/picos generados por la diferencia de temperatura de fusión (temperatura de melting). Los datos de los pacientes se obtuvieron utilizando el programa Modulab 4 en nuestro centro y posteriormente se analizaron con Excel. Además, se comparó la frecuencia de las variantes alélicas de nuestra muestra con otros estudios disponibles.

**Resultados:** Se analizaron un total de 266 pacientes desde mayo de 2022 hasta marzo del 2023. Solamente 10 de ellos (3,76%) fueron heterocigotos portadores de alguna de las variantes alélicas estudiadas y un único paciente homocigoto (0,38%), mientras que 255 (95,86%) no presentaban las variantes estudiadas. Estos datos son consistentes con los reportados en la literatura, que establecen la presencia de heterocigotos en un rango de 3-5%. De estos 10 pacientes, 8 (4,2% del total) fueron heterocigotos para *IVS10* y uno fue homocigoto, 2 (0,75%) portaban *D949V*; no se encontraron portadores para las otras variantes estudiadas. Todos los portadores de alguna de las variantes estudiadas se clasificaron como metabolizadores intermedios y en todos ellos se tuvo en cuenta el análisis de las variantes para pautar el tratamiento y reducir la dosis.

**Conclusión:** Detectamos que el 3,76% de los pacientes estudiados eran portadores de alguna variante alélica del gen *DPYD* y un 0,75% homocigotos. Además, encontramos que la variante *IVS10* era la más frecuente (3,38%) de las cuatro estudiadas. No obstante, otros factores genéticos y ambientales influyen en la respuesta basada en este tipo de tratamientos, por lo que resulta necesario evaluar la respuesta clínica y ajustar el tratamiento de forma individualizada.

#### Bibliografía:

- Riera P., ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LOS PRINCIPALES POLIMORFISMOS DEL GEN DPYD EN NUESTRA ÁREA DE SALUD. Vol. 45, Suppl 1, PAG. 5-10, 2021.
- Soria P., Ajuste de dosis de capecitabina y 5-fluorouracilo de acuerdo con el genotipo de DPYD. VOL. 26, N°2, PÁG 19-21, 2020.



### 111 ESTUDIOS GENÉTICOS EN INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA: A PROPOSITO DE UN CASO

A. Vericat Portolés, A. García García, M. Díaz Ruiz, R. Eguren Clemente, B. Solano López, E. Murciano Ramirez, E. Mezquita Mezquita, Á. Sanchez Herrero.

*Hospital General, Castellón de la Plana.*

**Introducción:** La insuficiencia ovárica prematura (IOP) se define como un hipogonadismo hipergonadótropo de origen periférico en una mujer menor de 40 años. Su prevalencia gira en torno al 1-2% antes de los 40 años, 1/1000 antes de los 30 años y 1/10000 en mujeres menores de 20 años. Entre las etiologías, existen causas iatrogénicas, autoinmunitarias, ambientales y genéticas, pero la insuficiencia ovárica suele ser «idiopática» en el 90% de los casos.

**Exposición del caso:** Paciente mujer de 16 años remitida a consulta de ginecología por médico de atención primaria ante analítica, recogida correctamente el tercer día de regla, con una hormona folículoestimulante (FSH) de 22,04 UI/L (<8). Intervenido un año antes por quiste paraovárico izquierdo benigno y con reglas regulares. Madre y abuela materna con menopausia a los 40 años. Se repite estudio hormonal, incluyendo hormonas tiroideas, del cual destaca una FSH de 16,69 UI/L y una hormona antimülleriana de 0,3 ng/mL (>1,1). Ante sospecha de IOP se solicita un estudio de X frágil, el cual fue negativo, seguido de un cariotipo cuya fórmula citogenética resultó ser 46,XX. Se analizaron, además, los niveles de cortisol, siendo estos de 15,8 µg/dL (6,0-23,0). Por otra parte, se observó un título de anticuerpos antiovario y antiadrenales inferior a 1:10 (significativo a partir de título 1:20) junto con un índice de anticuerpos anti21hidroxilasa igual a 0,16 (Se consideran valores significativos a partir de 1,00). A continuación, se realizó un estudio genético de fallo ovárico prematuro y desordenes relacionados por secuenciación masiva (NGS), el cual no reveló ninguna variante patogénica o probablemente patogénica en la secuencia de los genes analizados compatible con la clínica de la paciente. Sin

embargo, se identificó la presencia de la variante c.634C>A p.(Gln212Lys) de significado clínico incierto (VSI), en heterocigosis, en el gen POF1B (herencia ligada al X). En consecuencia, se realizó un estudio de segregación de la variante en los progenitores, el cual permitió confirmar que había sido heredada por vía materna (presencia en heterocigosis) aunque sin poder alcanzarse conclusiones diagnósticas. Finalmente, se ofreció a la paciente la preservación de ovocitos, la cual se realizó en 3 ciclos, llegándose a recuperar 6 ovocitos en metafase II.

**Discusión:** La IOP es una patología caracterizada por una pérdida de la función ovárica en mujeres menores a 40 años. La mayoría de mujeres con IOP tienen reglas regulares y fertilidad normal antes de su presentación. Pese a la diversidad etiológica, se estima que hasta una tercera parte pueden deberse a causas genéticas. Por ello, es necesaria una adecuada anamnesis que permita detectar precozmente a la mujer susceptible y sistemáticamente realizar las pruebas genéticas pertinentes. Sin embargo, todavía no se dispone de información suficiente sobre algunas de las variantes identificadas por NGS en genes potencialmente candidatos. Dicha problemática, sumada al escaso entendimiento que se tiene sobre la enfermedad y los mecanismos implicados en la patogénesis, dificulta la interpretación de los resultados, lo cual remarca la importancia del asesoramiento genético por parte del especialista tanto al paciente como a los familiares.

#### Bibliografía:

- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio de la insuficiencia ovárica primaria e insuficiencia ovárica oculta (2017). Prog Obstet Ginecol.60(6), 2017, 600-611
- Graff, A., & Christin-Maitre, S. Insuficiencia Ovárica Prematura. EMC - Ginecología-Obstetricia, 55(1), 2019, 1-10.
- Shelling, A., Chapman, C., & Cree, L. The genetics of premature ovarian failure: Current perspectives. International Journal of Women's Health, 2015, 799-810.

112

### EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DESDE LA IMPLANTACIÓN DEL GENOTIPADO DEL GEN *DPYD* EN NUESTRO CENTRO

V. Martínez Madrid, M.C. Calderón Alva, S. Serrano Martínez, M. Guerrero Llobregat, R. Gómez Molina.

*Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.*

**Introducción:** El tratamiento con fluoropirimidinas puede provocar reacciones adversas (mucositis, estomatitis, diarrea, fiebre asociada a neutropenia, mielosupresión y excepcionalmente neurotoxicidad) que pueden ser muy graves, llegando a ocasionar incluso la muerte. Se han descrito diversas variantes de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen *DPYD* e implicada en el metabolismo de las fluoropirimidinas, que se asocian con una menor funcionalidad enzimática, siendo ésta una de las principales causas de toxicidad tras la administración de estos fármacos. Desde mayo 2020, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda analizar las mutaciones más frecuentes en el gen *DPYD* antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas en pacientes oncológicos.

**Objetivo:** Evaluar los resultados del genotipado de *DPYD* entre los pacientes oncológicos de nuestra área sanitaria obtenidos desde la implementación de la técnica en nuestro centro.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo desde septiembre 2021-abril 2023 de los estudios solicitados a pacientes oncológicos candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas.

Se analizaron 4 polimorfismos del gen *DPYD*: dos variantes sin función [*DPYD*\*2A (c.1905+1G>A) y *DPYD*\*13 (c.1679T>G)], y dos variantes con función disminuida [*DPYD* D949V (c.2846A>T) y *DPYD* IVS10 (c.1129-5923C>G)]. Los portadores de alelos D949V e IVS10 tienen una reducción enzimática del 25% por cada alelo (25% en heterocigotos y 50% en homocigotos/heterocigotos compuestos), y los portadores de los alelos *DPYD*\*2A y *DPYD*\*13 tienen una reducción del 50% por cada alelo (50% en heterocigotos y 100% en homocigotos/heterocigotos compuestos).

Para el análisis se realizó la extracción de ADN a partir de muestras de sangre total EDTA en el equipo Qiagen®EZ1Advanced. El genotipado se realizó mediante amplificación ARMS (amplificación específica de alelos fluorescentes), con detección mediante PCR a tiempo real, usando el Kit Easy®*DPYD* de Diatech Pharmacogenetics, en el termociclador CFX96 de Biorad®. Los datos se analizaron mediante el software Bio-Rad CFX Manager IVD.

**Resultados:** Se realizaron un total de 187 estudios (107 hombres y 80 mujeres), con edades comprendidas entre los 20 y 92 años. De estos 187 pacientes, 7 (3,74%) presentaron alguna variante en heterocigosis del gen *DPYD*. Los resultados obtenidos fueron:

- 2 (1,07%) heterocigotos para *DPYD*\*13
- 1 (0,53%) heterocigoto para D949V
- 4 (2,14%) heterocigotos para IVS10

**Conclusiones:** En nuestro laboratorio detectamos que el 3,74% de los pacientes estudiados eran portadores de alguna variante alélica del gen *DPYD*. Este dato es semejante a los publicados en la bibliografía, que estima un déficit parcial en un 3-5% de la población. De las cuatro variantes estudiadas, la IVS10 era la más frecuente.

Todos los fenotipos detectados para el gen *DPYD* corresponden a metabolizadores intermedios con reducciones del 25% o 50% de la enzima DPD, por lo que se recomienda reducir la dosis inicial de fluoropirimidinas en un 50%, seguido de un aumento gradual si no existe toxicidad.

La implementación del cribado de deficiencia de DPD mediante genotipado de polimorfismos del gen *DPYD* permite una predicción más precisa de la toxicidad del tratamiento con fluoropirimidinas y de la respuesta quimioterapéutica, consiguiendo ajustar la dosis en cada paciente y reducir así los efectos adversos.

#### Bibliografía:

1. Lunenburg CATC. Dutch Pharmacogenetics. Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of *DPYD* and fluoropyrimidines. Eur J Hum Genet. 2020 Apr;28(4):508-517.
2. Amstutz U. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018 February; 103(2): 210-216.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. 2020. <https://www.>

aemps.gob.es/informa/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/

## 113

### FRECUENCIAS DE POLIMORFISMOS EN LA MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS GENES *DPYD*, *UGT1A1* Y *CYP2C9* EN POBLACIÓN VASCA

P. Conde Rubio, A. Arza Ruesga, A. Belaustegui Foronda, M. Unceta Suárez, A. García De Vicuña Melendez, A. El Moutawakil El Alami, B. Fernández Da Vila, I. Peña Pérez.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

**Introducción:** La farmacogenómica explica aproximadamente el 80% de la variabilidad en la eficacia y seguridad de los fármacos. Su estudio se centra en la búsqueda de variantes genéticas de impacto en la actividad de las enzimas metabolizadoras. De acuerdo a los resultados genéticos se determina el fenotipo metabolizador y se establecen recomendaciones de posología y monitorización con el fin de reducir la toxicidad farmacológica y/o optimizar la eficacia terapéutica.

Desde junio de 2021 se ha incorporado el genotipado de *DPYD*, *UGT1A1* y *CYP2C9* (ver tabla) en la cartera de servicios de nuestro hospital, que incluye la población de Vizcaya y Álava, planteando una individualización de dosis guiada según el genotipo encontrado.

FÁRMACO	GEN	VARIANTES	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA
Dihidropirimidinas	<i>DPYD</i>	<i>DPYD</i> *2A (rs3918290)	Nula (score=0)
		<i>DPYD</i> *13 (rs55886062)	Nula (score=0)
		<i>DPYD</i> c.2846A>T (rs67376798)	Disminuida (score=0.5)
		<i>DPYD</i> HapB3 (rs75017182)	Disminuida (score=0.5)
Irinotecan	<i>UGT1A1</i>	<i>UGT1A1</i> *28 (rs3064744)	Disminuida
Siponimod	<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9</i> *2 (rs1799853)	Disminuida (score=0.5)
		<i>CYP2C9</i> *3 (rs1057910)	Nula (score=0)

**Objetivo:** Describir las frecuencias genotípicas de los polimorfismos de los genes *DPYD*, *UGT1A1* y *CYP2C9* en nuestra población relacionados con el metabolismo de dihidropirimidinas, irinotecan y siponimod respectivamente.

**Método:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo donde incluimos pacientes, atendidos en nuestra área, a los que se determinó el genotipo de los genes *DPYD*, *CYP2C9* o *UGT1A1* entre junio de 2021 y mayo de 2023. Se extrajo ADN genómico a partir de una muestra de sangre-EDTA en el equipo QiaSymphony® (Qiagen, Hilden, Alemania). Se genotiparon las variantes rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) y rs75017182 (c.1129-5923C>G) del gen *DPYD*, las variantes rs1799853 (c.430C>T) y rs1057910 (c.1075A>C) del gen *CYP2C9* y el polimorfismo de repetición

A(TA)<sub>n</sub>TAA del gen *UGT1A1*, mediante sondas LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe y PCR a tiempo real con el equipo LightCycler® 480 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Para llevar a cabo la PCR se utilizaron kits comerciales.

**Resultados:** Se incluyeron 692 pacientes. La frecuencia de portadores en heterocigosis de variantes del gen *DPYD* fue del 4.73% (26/250). No se detectaron homocigotos para estas variantes. La variante más frecuentemente fue el haplotipo B3 (3.82%), seguida de la c.2846A>T (0.73%) y la \*2A (0.18%). Ningún paciente presentó la variante \*13. Para el gen *CYP2C9* la frecuencia de portadores en heterocigosis fue del 35.24% (37/105). 25.71% para la variante \*2 (27 pacientes) y 9.52% para la variante \*3 (10 pacientes). Se encontró un paciente doble heterocigoto \*2\*3 (0.95%). Para el gen *UGT1A1* se identificaron un 29.41% (15/51) de individuos heterocigotos con variante alélica *UGT1A1*\*28 y un 23.53% (12/51) de individuos homocigotos *UGT1A1*\*28\*28. Además, se identificaron dos pacientes con una variante alélica TATA-box con distinto número de repeticiones que el alelo común (6 repeticiones) y el polimorfismo más frecuente (*UGT1A1*\*28), pendientes de confirmación por secuenciación del gen.

**Conclusión:** Las frecuencias de nuestra población fueron similares a las descritas para la población caucásica e ibérica en la bibliografía. Los estudios farmacogenéticos son una herramienta útil que genera información valiosa acerca de la influencia que ejercen los polimorfismos genéticos en la eficacia y seguridad de los fármacos.

#### Bibliografía:

- García-Alfonso P. Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of *DPYD* in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. Clin Transl Oncol. 2022 Mar;24(3):483-494. doi: 10.1007/s12094-021-02708-4. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773566; PMCID: PMC8885558.
- Etienne-Grimaldi MC. *UGT1A1* genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. Fundam Clin Pharmacol. 2015 Jun;29(3):219-37. doi: 10.1111/fcp.12117. Epub 2015 May 4. PMID: 25817555.

## 114

### GENETIC DIAGNOSIS OF CITRULLINEMIA TYPE 1. A CASE REPORT

M. Santamaría López, A.M. Quesada Marín, P.A. Izquierdo Sayed, R. Cerdà Sevilla, R. Escobar Conesa.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

**Background:** Citrullinemia type I (CT1) is an autosomal recessive disorder caused by deficiency of the cytosolic enzyme argininosuccinate synthetase 1, the third step in the urea cycle, in which citrulline is condensed with aspartate to form argininosuccinic acid. This deficiency is caused by pathogenic variants in the *ASS1* gene. CT1 has a heterogeneous clinical presentation, including severe hyperammonemic events within the first 28 days of life, a more variable phenotype presenting after the neonatal period, and individuals with mild or no symptoms. The diagnosis of CT1 is established in patients with elevated

plasma ammonia (>250 µg/dL) and citrulline concentration (>500 µmol/L), and absent argininosuccinate and/or by the identification of biallelic pathogenic (or likely pathogenic) variants in *ASS1* on molecular genetic testing.

**Case report:** We present the case of a full-term newborn male being studied due to two older siblings dying days after their birth after several vomiting episodes. At 48 hours of life, after taking a bottle of formula, he began vomiting and showed an elevation of plasma ammonia concentration (298 µg/dL) and lactic acid (65 mg/dL), with low serum urea concentration (3 mg/dL) and a tendency towards metabolic alkalosis. The newborn screening results showed a high concentration of plasma citrulline (422 µmol/L). A urea cycle disorder was suspected as the first possible diagnosis, so a genetic study was requested. An analysis of the *ASS1* gene was carried out by next-generation sequencing of the exonic and adjacent intronic regions for the detection of punctual variants. This analysis was able to identify the homozygous variant c.836G>A (p.Arg279Gln) in *ASS1*, classified as pathogenic and related to CT1, which confirmed the diagnosis of CT1. Currently, the patient is stable, on treatment, and is being followed by gastroenterology pediatricians.

**Discussion:** We can conclude that CT1 is a rare disorder that can be potentially lethal. Therefore, an early and accurate diagnosis is essential in order to improve the patients' quality of life and to provide adequate genetic counseling to them and their families. This is why genetic testing is of utmost importance, as it's necessary for both a confirmatory diagnosis and the identification of new variants with possible clinical meaning.

#### Bibliografía:

1. Quinonez SC, Lee KN. Citrullinemia Type I. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; July 7, 2004.
2. Zielonka M, Kölker S, Gleich F, et al. Early prediction of phenotypic severity in Citrullinemia Type 1. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(9):1858-1871.

115

## HALLAZGO DE UNA VARIANTE NOVEL EN EL GEN *SON* EN UN PACIENTE CON HIPOTONÍA Y RETRASO PSICOMOTOR

A. Hervás Romero, G. Hernández Poveda, M.R. Abellán Sánchez, A. Ruiz Quílez, L. Monfort Belenguer, A. Cuesta Peredo.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

**Introducción:** Los avances en el desarrollo de la secuenciación del exoma clínico han permitido aumentar la tasa de identificación de variantes genéticas en pacientes con discapacidad intelectual y/o retraso psicomotor. Esto ha facilitado el tratamiento, cuidado y apoyo necesario, tanto a los pacientes como a sus familias. En la actualidad, se han identificado más de 2800 genes implicados en pacientes con este tipo de trastornos. Las variaciones de nucleótido único (SNV) *de novo* y las variaciones de número de copias (CNV) en estos genes son las causas más comunes de discapacidad intelectual y/o retraso psicomotor severo de origen genético.

El gen *SON* codifica una proteína denominada *SON DNA and RNA binding protein*, que se une al ARN y promueve

el splicing del pre-ARNm. Mutaciones en este gen se han asociado con varios trastornos del neurodesarrollo.

**Exposición del caso:** Lactante de 3 meses en seguimiento por hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, IMC < P1, ausencia de contacto visual, exotropía intermitente y fenotipo peculiar con frente prominente, raiz nasal ancha, encías prominentes y orejas de implantación baja.

Padres sanos no consanguíneos sin antecedentes de interés. Hermano con fallo de medro sin patología evidenciada.

Debido al fenotipo complejo del paciente, se realizaron una serie de pruebas de imagen y de laboratorio para descartar diversas patologías, tanto de origen metabólico como genético, obteniendo los siguientes resultados:

Pruebas realizadas
RM cerebral: cuerpo calloso hipoplásico
ECG y ecocardiograma: normales
Radiografía torácica: normal
Perfil bioquímico y hormonal: normal
Guanidinoacetato y creatina en orina: normales
Aminoácidos en sangre y orina: normales
Biotinidasa: normal
Sialotransferrinas: normales
Homocisteína y ceruloplasmina: normales
CGH array (60K-Agilent) normal

Una vez descartadas las metabolopatías, se decidió realizar un exoma clínico (xGen Exome Hyb Panel v2 de IDT; 34Mb; 19433 genes) en el que se detectó una deleción probablemente patogénica NM\_032195.3: c.5445\_5446del; p.(Lys1816Glufs\*11), en heterocigosis, en el gen *SON*.

El resultado del análisis del exoma fue compatible con el diagnóstico de síndrome de Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim (ZTTK), que presenta un patrón de herencia autosómico dominante.

La deleción identificada en el gen *SON* no se encuentra descrita en bases de datos ni en literatura actualizada, pero es consistente con el fenotipo y cuadro clínico del paciente.

**Discusión:** El síndrome ZTTK es un trastorno multisistémico grave del desarrollo. Presenta un fenotipo muy amplio y variable, aunque sus características clínicas más importantes son discapacidad intelectual, retraso psicomotor, dismorfia facial, hipotonía, fallo de medro, trastornos oculares, trastornos musculoesqueléticos y malformaciones cerebrales, así como complicaciones cardíacas o renales. Las técnicas de imagen cerebrales pueden revelar trastornos del desarrollo como cambios en las circunvoluciones corticales, atrofia cortical e hipoplasia del cuerpo calloso.

Los pacientes con este síndrome no presentan rasgos fenotípicos característicos que permitan realizar un diagnóstico basado únicamente en su evaluación clínica, sin embargo, en nuestro paciente se observaron muchas de las manifestaciones clínicas descritas anteriormente, a falta de la confirmación de la discapacidad intelectual.

El diagnóstico genético nos permitió un mejor manejo del paciente, pudiendo realizar pruebas complementarias para confirmar y/o descartar complicaciones así como para realizar un seguimiento adecuado.



116

**HALLAZGO SECUNDARIO EN EL EXOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO**

J. Olivas García, M. López García, B. Martínez Fernández, J. Martínez Olivares, I. González Hermoso, J. Francés Ferre, J.M. Álamo Marzo, M.E. García Payá.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** Las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) han supuesto una revolución en la identificación de alteraciones genéticas responsables del desarrollo de múltiples patologías.

Entre las diferentes estrategias disponibles, la secuenciación del exoma completo supone un enfoque basado en la NGS donde se analizan únicamente las secuencias codificantes del genoma. A pesar de que estas regiones constituyen sólo el 1,5% del genoma, aproximadamente un 85% de las alteraciones asociadas a enfermedades mendelianas están presentes en los exones.

**Exposición del caso:** Paciente de 44 años, en seguimiento por sintomatología digestiva caracterizada por dolor y distensión abdominal, pérdida de peso y un ligero eritema.

Tras la realización de pruebas de imagen, en las que no se objetivó ninguna anomalía, el estudio se suspendió a causa de la pandemia. Posteriormente se reanudó y ante la persistencia de la sintomatología, se decidió realizar un despistaje de porfirias en el que se objetivaron valores de porfobilinógeno y uroporfirinas ligeramente elevadas con respecto al rango de normalidad. Ante estos resultados, la paciente fue derivada a la consulta de enfermedades raras donde se solicitó un estudio genético de porfirias por exoma dirigido por HPO (*Human Phenotype Ontology*).

Una vez secuenciado del exoma por un laboratorio externo, se realizó una búsqueda con los códigos HPO obtenidos basándonos en la sospecha clínica de la paciente, interpretándose finalmente, un total de 399 genes.

Durante el análisis, se detectó la presencia de la variante c.129G>A; p.Trp43Ter, clasificada en las bases de datos como patogénica, en el gen de la succinato deshidrogenasa tipo D asociada al paraganglioma tipo 1. Este gen se encuentra sometido a impronta materna, por lo que la patología solo se manifestará si el alelo paterno se encuentra inactivo.

Ante este hallazgo secundario, se descartó la hipersecreción de catecolaminas mediante la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas y a su vez, se realizaron pruebas de imagen con la finalidad de descartar la presencia de lesiones ocupantes de espacio. Para ello, se solicitó un TAC de cabeza y cuello en el que se evidenció la presencia de una lesión carotídea compatible con un paraganglioma.

Finalmente, se derivó a la paciente a la unidad de consejo genético para establecer la línea de herencia familiar y realizar el estudio genético a sus progenitores, siendo su padre portador de la misma variante que la encontrada en el caso índice, concordando por tanto, con el patrón de herencia propio de la impronta materna.

Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento por el servicio de Endocrinología a la espera de intervención.

**Discusión:** Las plataformas de NGS son capaces de secuenciar paralelamente de forma masiva, múltiples genes en un único proceso de secuenciación, elevando significativamente el rendimiento diagnóstico, a un menor coste y permitiendo el abordaje del estudio de los pacientes

de forma global.

Para la correcta interpretación de estas pruebas diagnósticas, es esencial partir de una aproximación clínica adecuada así como disponer de una buena historia clínica del paciente para orientar el diagnóstico clínico y realizar informes genéticos útiles.

**Bibliografía:**

- Lenders, J. W. M. (2009, June). Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 70, No. 3, pp. 161-165). Elsevier Masson.
- Cascón A, et al. (2009) Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94(5):1701-5.
- Diagnóstico bioquímico del feocromocitoma. SEQC. Educación Continuada en el laboratorio Clínico. 22:103-107(2015-2016).

117

**HIPOCRETINA-1 Y GENOTIPADO DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC) EN EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL TRASTORNO DEL SUEÑO**

J. Martín Padrón, P. Torralbo Martín, A. Arroyo Arcos, J.V. García Lario.

*Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.*

**Introducción:** La narcolepsia es una patología en la que los pacientes presentan, entre otros síntomas, una tendencia irresistible al sueño, pérdida brusca del tono muscular y/o cataplejía. La narcolepsia tipo 1 se diferencia de la tipo 2 en que presenta deficiencia de hipocretina, acompañada de cataplejía. El alelo DQB1\*0602 del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es el mejor marcador de la enfermedad y se asocia con la aparición y severidad de la cataplejía y, junto con el alelo DRB1\*1501, están presentes en el 95-98% de los pacientes caucásicos que padecen narcolepsia. La prevalencia de la narcolepsia/cataplejía es de entre 25 y 50 casos por cada 100,000 individuos y su incidencia es de 0,2 a 1,6 casos por cada 1.000 individuos (teniendo igual frecuencia en ambos sexos).

**Exposición del caso:** Paciente varón de 57 años de edad y 95 Kg de peso, sin hipertensión arterial y exfumador de 2 paquetes diarios de cigarrillos durante 16 años. Acude a consulta de neurofisiología por una muy mala calidad del descanso nocturno por sueño recurrentemente interrumpido.

Refiere somnolencia diurna, mareos y tiene múltiples episodios compatibles con cataplejas. El paciente fue diagnosticado previamente de apnea obstructiva del sueño y tratado mediante presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). En Salud mental no han considerado tratamiento ni seguimiento por su parte.

Durante el proceso diagnóstico se realizaron los siguientes estudios: resonancia magnética nuclear (sin hallazgos de valoración patológica), polisomnografía nocturna y test de latencias múltiples (se observó sueño muy fraccionado con múltiples despertares y síndrome de apneas-hipopneas del sueño moderado), vídeo-electroencefalograma (se catalogaron los episodios como trastorno paroxístico de origen no epileptiforme), determinación de la escala de somnolencia de Epworth (se clasificó como somnolencia anómala posiblemente patológica severa).

En lo que se refiere a pruebas de laboratorio se procedió a determinar la concentración de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo (estando por debajo de 30 pg/ml) y a realizar un estudio genético (en el que se determinó la positividad del alelo DQB1\*0602).

Todo ello permitió confirmar el diagnóstico de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y llegar al diagnóstico definitivo de narcolepsia tipo 1.

En la actualidad el paciente necesita supervisión continua y asistencia diaria para sus actividades cotidianas aunque sus episodios han disminuido con el tratamiento: siestas programadas, oxibato sódico, clomipramina y melatonina de liberación retardada.

**Discusión:** Aunque el paciente tenía un diagnóstico previo de apnea obstructiva del sueño y estaba siendo tratado mediante presión positiva continua en la vía aérea, los episodios de somnolencia diurna, mareos y cataplejía sugerían un trastorno del sueño de etiología más compleja como la narcolepsia. Las diferentes pruebas diagnósticas confirmaron un síndrome de apneas-hipopneas del sueño y un trastorno severo del sueño; pero no fue hasta la determinación de la positividad del alelo HLA DQB1\*0602, así como los niveles de hipocretina-1 por debajo de 30 pg/ml en el líquido cefalorraquídeo, que inequívocamente se diagnosticó también al paciente de narcolepsia tipo 1, subrayando la importancia del laboratorio en el diagnóstico final.

#### Bibliografía:

- Mignot E, Zeitzer J, Pizza F, Plazzi G. Sleep Problems in Narcolepsy and the Role of Hypocretin/Orexin Deficiency. *Front Neurol Neurosci.* 2021;45:103-116.
- Lois E. Krahn, MD, V. Shane Pankratz, PhD, Lawrence Oliver, PhD, Bradley F. Boeve, MD, Michael H. Silber, MB, ChB, Hypocretin (Orexin) Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients with Narcolepsy: Relationship to Cataplexy and HLA DQB1\*0602 Status, *Sleep*, Volume 25, Issue 7, 2002, 733–736.
- Mahoney, C.E., Cogswell, A., Koralnik, I.J. *et al.* The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci* 20, 2019, 83–93.

118

### IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS VARIANTES ASOCIADAS AL SÍNDROME HIPOTONÍA-CISTINURIA: DELECCIÓN DE 170KB EN 2P21 Y P.(LEU89PRO) EN EL GEN SLC3A1

E. Criado Álamo<sup>1</sup>, E. Gutiérrez Romero<sup>1</sup>, J. Cuenca Alcocel<sup>2</sup>, S. Alvarez De Andrés<sup>3</sup>, J.C. Sánchez Torres<sup>1</sup>, A. Rodríguez Valle<sup>1</sup>, M.D. Miramar Gallart<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>2</sup>Hospital Obispo Polanco, Teruel; <sup>3</sup>NIMGenetics, Madrid.

**Introducción:** La cistinuria es una enfermedad causada por la alteración del transporte de cistina y otros aminoácidos dibásicos por parte de las células epiteliales en el túbulo renal proximal y el tracto gastrointestinal. Se produce por alteraciones en los genes *SLC3A1* (2p21) y *SLC7A9* (19q13.11), con herencia dominante o recesiva. El síndrome de hipotonía-cistinuria (MIM#606407) es una patología poco frecuente que afecta a la absorción y transporte de aminoácidos, caracterizada por hipotonía generalizada al nacer, retraso del crecimiento neonatal o en la infancia

(seguido de hiperfagia y un rápido aumento de peso en la infancia tardía), cistinuria tipo 1, nefrolitiasis, retraso del crecimiento por déficit de la hormona del crecimiento y leve dismorfia facial. Además de la cistinuria aislada, se ha informado que los pacientes que padecen el síndrome de hipotonía- cistinuria tienen delecciones que incluyen al menos los genes *SLC3A1* y *PREPL* en 2p21.

**Exposición del caso clínico:** Varón de 13 años en seguimiento por Pediatría por cistinuria con aminoácidos elevados en orina, litiasis, quistes renales, calcificaciones renales, cristales de cistina, enuresis nocturna, talla baja y déficit de la hormona del crecimiento. Es derivado a la consulta de Genética para determinar la posible correlación genotipo-fenotipo que pudiera justificar su clínica.

Se realizó análisis genético de 100 genes asociados a talla baja mediante secuenciación masiva del exoma humano, exoma clínico para identificar variantes con posibles implicaciones clínicas en genes con asociación fenotípica OMIM que pudieran explicar los síntomas/signos del paciente y CGH array.

En el exoma clínico se detectó una variante probablemente patogénica en el gen *SLC3A1*; NM\_000341.4: c.266T>C; p.(Leu89Pro), en hemigiosis, asociada a Cistinuria (OMIM 220100) con patrón de herencia tanto autosómico dominante (AD) como recesivo (AR). Asimismo se identificó una delección patogénica de 170 Kb en la región 2p21 mediante el análisis de CNVs y confirmada por array CGH: arr[hg38]: 2p21 (44267695-44437353) x1, que implica a los genes *SLC3A1*, *PREPL* y *CAMPKMT*.

**Discusión:** El síndrome hipotonía-cistinuria de origen genético y herencia AR es causado en la mayoría de casos por una delección homocigota en la región 2p21 que afecta a los genes *SLC3A1* y *PREPL*. Las principales manifestaciones clínicas neonatales son: hipotonía generalizada, retraso del crecimiento y cistinuria. También existe el síndrome de microdelección 2p21, causado por una delección homocigota de al menos cuatro genes contiguos en el cromosoma 2: *SLC3A1*, *PREPL*, *PPM1B* y *C2orf34*. En este caso se ha identificado, en heterocigosis compuesta, la presencia de la variante c.266T>C; p.(Leu89Pro) en el gen *SLC3A1*, no descrita previamente en la literatura, y una delección de 170 kb en el otro alelo que afecta a los genes *SLC3A1*, *PREPL* y *CAMPKMT*, no descrita previamente asociada al Síndrome hipotonía-cistinuria. Este hallazgo amplía tanto el espectro mutacional como fenotípico de esta patología. La combinación de técnicas moleculares: NGS y CGH array aumentan el rendimiento diagnóstico de los pacientes. El laboratorio clínico genético es muy importante para realizar un asesoramiento genético y reproductivo, un adecuado diagnóstico y tratamiento al paciente, y el estudio y seguimiento clínico en familiares.

#### Bibliografía:

- D'Ambrosio V, Capolongo G, Goldfarb D, Gambaro G, Ferraro PM. Cystinuria: an update on pathophysiology, genetics, and clinical management. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug;37(8):1705-1711. doi: 10.1007/s00467-021-05342-y. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34812923
- Eggermann, T., Venghaus, A. & Zerres, K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis* 7, 19 (2012). <https://doi.org/10.1186/17501172-7-19>
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <https://www.omim.org>

119

### IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN SEPSECS COMPATIBLE CON HIPOPLASIA PONTocereBELAR TIPO 2D. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.D.C. Esteban De Celis<sup>1</sup>, V. Moreno Moral<sup>2</sup>, A. Martínez Peinado<sup>2</sup>, J. Caballero Villarraso<sup>2</sup>, M.D. Ambrona Espinosa De Los Monteros<sup>1</sup>, M.D.M. Viloria Peñas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla; <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción:** Las hipoplasias pontocerebelosas (PCH) son trastornos autosómicos recesivos caracterizados por la hipoplasia de la protuberancia ventral y el cerebelo, con una afectación cerebral variable y retraso psicomotor grave. Existen diecisiete subtipos de PCH identificados hasta ahora. En el caso específico de la PCH tipo 2D, se ha encontrado que las mutaciones patológicas recesivas en el gen SEPSECS son la causa de esta enfermedad, que se manifiesta con atrofia cerebelocerebral progresiva, encefalopatía y otros síntomas como espasticidad, hipertonía, microcefalia, retraso en el desarrollo cognitivo, ataxia y convulsiones. Los pacientes con estas mutaciones muestran una progresiva atrofia del cerebelo, vermis y cerebro en imágenes de resonancia magnética cerebral. Aunque el tratamiento es sintomático y el pronóstico es reservado, comprender el papel de SEPSECS en la síntesis de selenoproteínas es importante, ya que estas proteínas desempeñan funciones clave en el desarrollo cerebral y se han asociado con diversos trastornos y enfermedades neurológicas.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una paciente de 2 años de edad con retraso madurativo y manifestaciones de parálisis cerebral severa y diplejía espástica. Se destacan antecedentes familiares de hermana con encefalopatía que presenta un síndrome bipiramidal severo y atrofia cerebelosa de origen indeterminado, pero con preservación cognitiva y resultados de un exoma clínico trío no informativo en ese momento. A los 18 meses de edad, la paciente fue remitida a Neurología Pediátrica por retraso madurativo. En la exploración física, se observó una hipertonía intensa en las extremidades, acompañada de hipotonía axial y un aumento en el área reflexógena con hiperreflexia. A los 23 meses, se realizó una RM cerebral que reveló una alteración en la señal de la sustancia blanca periventricular posterior, lo cual se asoció con un retraso en la mielinización. Además, se evidenció atrofia del vermis cerebeloso. **Ante estos hallazgos, se decidió realizar la secuenciación del exoma completo (WES). Como resultado, se identificó la presencia de la variante c.114+3A>G en homocigosis en el gen SEPSECS (NM\_016955.4), de significado incierto (VSI). Posteriormente, se realizó el mismo estudio genético en la hermana de la paciente, con fenotipo clínico similar, y se detectó la presencia de la misma mutación en homocigosis en el gen SEPSECS.**

**Discusión:** El hallazgo de la variante identificada en el gen SEPSECS refuerza la hipótesis de su asociación con el fenotipo clínico en las pacientes. Al compartir la misma mutación en homocigosis, se sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo para la PCH tipo 2D. Además, se han descrito dos casos previos con características clínicas similares y la misma variante en la literatura. La identificación de esta variante en el gen SEPSECS permite un diagnóstico

molecular preciso, aunque se requiere una mayor evaluación para confirmar su patogenicidad y establecer una correlación directa con el fenotipo clínico observado. Se sugiere realizar un análisis de cosegregación familiar en los progenitores para confirmar si ambos son portadores heterocigotos de la misma variante. Finalmente, es importante resaltar que la secuenciación de exomas mejora la comprensión de enfermedades genéticas complejas y facilita la atención médica personalizada.

#### Bibliografía:

- Arrudi-Moreno M, Fernández-Gómez A, Peña-Segura JL. A new mutation in the SEPSECS gene related to pontocerebellar hypoplasia type 2D. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jan 22;156(2):94-95. English, Spanish.
- Rong T, Yao R, Deng Y, Lin Q, Wang G, Wang J, Jiang F, Jiang Y. Case Report: A Relatively Mild Phenotype Produced by Novel Mutations in the SEPSECS Gene. *Front Pediatr*. 2022 Jan 26;9:805575.

120

### IMPORTANCIA DEL CRIBADO NEONATAL Y EL GENOTIPADO DE CYP21A2 EN EL DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN TEMPRANA DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Murciano Ramírez, A. Vericat Portolés, B. Solano López, T. Martínez Gaspar, R. Eguren Clemente, Á. Sánchez Herrero, M.V. Gomis Ramírez, P. Queral Vidal.

*Hospital General Universitario de Castellón, Castellón.*

**Introducción:** La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una entidad clínica que comprende un grupo de enfermedades autosómicas recesivas causadas por mutaciones en los genes que codifican para las enzimas implicadas en las rutas de biosíntesis de los esteroides suprarrenales. La causa más frecuente de HSC es la deficiencia de 21-hidroxilasa (90%), pudiendo presentarse de diferentes formas clínicas según el grado de síntesis de la enzima.

**Exposición del caso:** Neonata de 6 días, nacida en el domicilio, acude a consulta de Endocrinología infantil por hipertrofia de clítoris. Tras valorarse en consulta y ante genitales ambiguos, se solicita analítica hormonal y cariotipo, y se le realiza una gasometría en la que destaca un Na de 128 mmol/L y un K de 6,3 mmol/L por lo que es remitida a urgencias. El resultado citogenético indica una fórmula cromosómica 46XX, descartándose alteraciones en cromosomas sexuales.

En el estudio hormonal se observan niveles de testosterona de 4,4 mg/ml (0,01-0,75), androstendiona superior a 10 ng/ml (0,3-3,7), 17-OH-progesterona de 20 ng/ml (2,40-16,80) y cortisol de 1,7 mg/ml (6,0-23), lo que sugiere un cuadro de hiperplasia suprarrenal congénita, por ello, se inicia estudio genético del gen CYP21A2.

El estudio genético revela una mutación puntual en c.293-13G, en hemizigosis, y un gran reordenamiento que incluye una copia del gen CYP21A2 para los exones 1-3 y dos copias para los exones 4-7 y, de igual modo, dos copias para los exones 1-3 del pseudogen y una copia para los exones 4-7. Tanto la mutación puntual como los reordenamientos se encuentran asociados a formas clásicas de la enfermedad. Dada la herencia autosómica recesiva de la enfermedad, se

decide realizar estudio en progenitores.

El análisis del gen en el padre permitió identificar la mutación en c.293-13G en heterocigosis y, en el caso de la madre, se observó un gran reordenamiento del gen *CYP21A2* donde se detectaron 2 copias de los exones 1-3, 4 del exón 4 y 3 de los exones 3-7. Este reordenamiento era distinto al identificado en la hija afecta, lo que hace pensar que no se trate de un alelo patológico y que predisponga a reordenamientos en la descendencia, o bien, que sea patológico pero que esté enmascarado por el número de copias del gen en el alelo sano.

**Discusión:** La importancia del cribado neonatal precoz de HSC reside en evitar cuadros severos de deshidratación y shock, así como secuelas derivadas de la hiperandrogenización. Esto se ve impedido en pacientes cuyo alumbramiento se produce en casa, además de tratarse de un cribado que no se incluye en todas las CC.AA.

Posteriormente, la confirmación diagnóstica a través del genotipado *CYP21A2*, sobre todo en enfermedades monogénicas en las que existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo, permite confirmar/descartar los casos en los que la bioquímica es de interpretación incierta.

Por último, destacar la trascendencia del consejo genético a progenitores, ya que, en caso de ser portadores, en futuras gestaciones poder instaurar un tratamiento materno que impida la virilización de los genitales en el feto femenino, evitando el tratamiento quirúrgico y el impacto familiar.

#### Bibliografía:

- Iniguez, E. D., & Zubizaray, B. E. (2018). Cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.11.001>

## 121

### INTERPRETACIÓN DE TRISOMÍA 21 EN MOSAICO EN CASO CON RESULTADOS DE PRUEBAS GENÉTICAS DISCREPANTES

M.D. Fernández De Córdoba Castosa<sup>1</sup>, M.L. Bellido Díaz<sup>2</sup>, N. Mamani Benítez<sup>1</sup>, J.M. García Aschauer<sup>1</sup>, M.D.M. Del Águila García<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** Un mosaicismo cromosómico es una alteración genética en la que en un mismo individuo coexisten 2 o más líneas celulares con distinto genotipo, originadas a partir de un único cigoto.

En el caso del mosaicismo para la trisomía 21 (T21), los individuos tienen líneas celulares trisómicas y euploides. La trisomía en mosaico es un síndrome por anomalía cromosómica poco frecuente, con un fenotipo muy variable. La mayoría de los niños con síndrome de Down en mosaico experimentan retrasos en los hitos del desarrollo en comparación con sus compañeros con un desarrollo típico. El retraso más destacado es el del habla y la comunicación; sin embargo, puede haber retrasos en todas las áreas del desarrollo.

**Exposición del caso:** Mujer de 45 años, gestante de 12 semanas, con antecedentes de obesidad y gestación espontánea anterior por cesárea (FO:G2N1), se realiza screening de cromosomopatías del primer trimestre

obteniéndose alto riesgo (1/13) para trisomía 21.

En la ecografía del primer trimestre se observa gestación única y marcadores de cromosomopatías normales, mostrando el feto morfología normal (CRL 64,7mm, TN 2,46mm). Se realiza TPNI obteniéndose riesgo para T21 (fracción ADN fetal 8%). Se recomienda realización de prueba invasiva para estudio certero de cromosomopatía. Los resultados de las pruebas invasivas realizadas (biopsia de vellosidad corial en semana 14 y amniocentesis en semanas 16 y 18) se muestran en la siguiente tabla:

Muestra	Prueba	Resultado
Biopsia vellosidad corial S14	QF-PCR	Patrón trisómico dialéctico para marcadores del cromosoma 21 (posible T21 confinada a placenta)
	Cariotipo	47,XY+21[9]/46,XY[11] (mosaicismo T21 al 45%)
Líquido amniótico S16	QF-PCR	Sexo masculino XY
	Array-CGH	Mosaicismo T21, con baja proporción de línea celular con trisomía (30%-40%)
	Cariotipo	No se pudo realizar
Líquido amniótico S18	QF-PCR	Resultado no concluyente compatible con bajo grado de mosaicismo T21
	Array-CGH	Mosaicismo T21 (35-45%)
	Cariotipo	47,XY,+21[12]/46,XY[38] (mosaicismo T21 al 24%)

Teniendo en cuenta que la detección de una trisomía 21 en mosaico detectada en líquido amniótico se asocia a un riesgo aproximadamente del 51% de anomalías fetales dentro del espectro del síndrome de Down, la paciente, tras ser informada del resultado final obtenido y recibir el correspondiente asesoramiento genético, muestra su deseo de interrupción legal del embarazo (ILE) a las 22 semanas de gestación, realizándose fetolisis sin incidencias.

**Discusión:** En nuestro caso, durante todo el proceso se sospecha T21, incluso el TPNI dio alto riesgo aún tratándose de una paciente obesa (fracción ADN fetal diluida). La duda la creó el resultado de la QF-PCR dialéctica y en la semana 16 la supuesta discordancia de resultados debida a la distinta resolución de las técnicas y a la aptitud del observador para la detección de mosaicismos.

Por tanto, la aparente discordancia de resultados obtenida a la hora de llevar a cabo la interpretación

del mosaicismo genético detectado en el caso clínico presentado es debida a la diferente resolución que presenta cada una de las técnicas de biología molecular empleadas durante el proceso diagnóstico y a la mayor o menor capacidad del observador para llevar a cabo la detección y valoración de mosaicismos.

## 122

### LO QUE SE ESCONDE TRAS UNA TRIADA CLÁSICA FENOTÍPICA MITOCONDRIAL

Y. Pérez Arnaiz<sup>1</sup>, E.C. Tamayo Hernández<sup>1</sup>, R. Garrido-Moraga<sup>1</sup>, G. Moris De La Tassa<sup>2</sup>, M.Á. Martín Casanueva<sup>1</sup>, P. Serrano Lorenzo<sup>1</sup>, A. Blázquez Encinar<sup>1</sup>, A. González-Quintana<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de alteraciones que presentan un fenotipo complejo entre el que se encuentran alteraciones neuro-oftalmológicas, hipoacusia o insuficiencia hepática, entre otras.

El diagnóstico de una enfermedad mitocondrial se basa en una correcta anamnesis del paciente y en el estudio genético en muestras de sangre y/u orina (ADN mitocondrial -mtDNA y genes nucleares), junto con biopsia muscular para estudio histoquímico y bioquímico.

**Exposición del caso:** Paciente de 75 años con ptosis bilateral, oftalmoplejía, maculopatía, hipoacusia y alteración de la función hepática. Existen antecedentes familiares de ptosis. Al presentar una triada sintomatológica clásica mitocondrial, se realiza biopsia muscular para estudio histoquímico, bioquímico y genético.

En el estudio histoquímico se observaron cambios compatibles con miopatía mitocondrial: un 15% de fibras COX negativas y presencia de acúmulos oxidativos subsarcolemales. El estudio bioquímico de actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria resultó normal.

En cuanto al estudio genético, se descartó la presencia de mutaciones frecuentes en mtDNA por miniselección. El estudio de deleciones en mtDNA mediante Southern Blot fue negativo, mientras que el análisis por Long-Range PCR mostró posibles deleciones múltiples. Debido a la alta sensibilidad de la Long-Range PCR es habitual identificar estas deleciones en personas de edad avanzada por lo que, en nuestra paciente, su significado es incierto.

Debido al fenotipo de mitocondriopatía y a la posible presencia de deleciones múltiples, se decide realizar un panel de genes nucleares implicados en la replicación y mantenimiento del mtDNA, no identificándose ninguna variante con potencial patogénico. Por este motivo se decide realizar secuenciación de exoma completo y analizar un panel virtual de genes de localización mitocondrial (~1300 genes – Mitocarta) que resultó negativo. Como segunda aproximación se optó por el análisis de genes asociados a ptosis (fenotipo HPO HP:0000508, 840 genes), identificándose en este caso la variante missense c.2860C>T (p.Arg954Trp) en el gen *KIF21A*. Esta variante no está presente en las bases de datos poblacionales y está descrita en literatura como patogénica. Según los criterios ACMG de clasificación de variantes se considera patogénica.

**Discusión:** El gen *KIF21A* codifica la proteína 21A de la familia de kinesinas. Se trata de una proteína de unión a microtúbulos implicada en el transporte axonal neuronal relacionada con la fibrosis congénita de los músculos extraoculares (CFEOM). Este gen es de localización nuclear y no está relacionado con enfermedades mitocondriales.

A pesar de que el fenotipo de la paciente y el estudio histológico y molecular de la biopsia muscular sugerían enfermedad mitocondrial, gracias a la decisión del laboratorio de ampliar el estudio genético a otros genes nucleares asociados con uno de los fenotipos de la paciente (pero no relacionados con enfermedad mitocondrial), se pudo obtener el diagnóstico genético responsable de la oftalmoplejía de la paciente. Sin embargo, a pesar de la identificación de la variante en el gen *KIF21A*, no se ha encontrado ninguna causa genética que explique su hipoacusia y hepatopatía, lo que sugiere la posible implicación de otros factores, como factores ambientales u otras causas genéticas no identificadas.

123

## MOSAICISMOS CROMOSÓMICOS DE BAJO GRADO EN MUESTRAS PRENATALES. UN RETO DIAGNÓSTICO

C.M. Reillo Sánchez, A. Romo Rivero, M. Crespo Hernández, A. Moyano Martínez.

*Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.*

**Introducción:** El mosaicismos se define como la presencia de dos o más líneas celulares con diferente composición genética en el mismo organismo. Este fenómeno se debe a la aparición de errores durante las múltiples divisiones mitóticas que tienen lugar durante el desarrollo.

Establecer la frecuencia de estos mosaicismos es difícil ya que en muchas ocasiones están infradiagnosticados. Entre los más frecuentes están los relacionados con los cromosomas sexuales, seguidos por los autosómicos y los de cromosomas marcadores.

Los mosaicismos de cromosomas sexuales son considerados como la primera causa de desórdenes de la diferenciación sexual, virilización y genitales ambiguos.

**Exposición del caso:** Gestante de 22 semanas que es derivada a Ginecología por embarazo sin controlar. Se realiza ecografía fetal con anatomía compatible con la normalidad para la edad gestacional, no se observan anomalías morfológicas fetales mayores, genitales externos MASCULINOS sin alteraciones aparentes. Marcadores ecográficos de cromosomopatías del segundo trimestre negativos.

Se decide realizar test prenatal no invasivo (Secuenciador Illumina NexSeq 500, Kit empleado: VeriSeq NIPT Assay), con resultado compatible con síndrome de Jacobs: 47,XYY (fracción fetal: 20%). Antes estos resultados, se realiza amniocentesis para la realización de QF-PCR y cariotipo y confirmar la posible anomalía cromosómica.

PRUEBA	
QF-PCR	Cromosomas 13, 18 y 21: Sin anomalía Cromosomas sexuales: No informativo. Perfil compatible con la presencia de marcadores X e Y con una mayor proporción del cromosoma Y con respecto al cromosoma X. Este resultado podría indicar la presencia de dos líneas celulares en mosaico.
CARIOTIPO	46,XY,inv(9)(p12q13)

Las técnicas invasivas empleadas no han permitido confirmar el resultado del TPNI.

Tras un parto vaginal normal, el niño no presenta aparentemente ninguna alteración anormal, con un examen neurológico normal. Ante la alta sospecha de mosaicismos, se realiza un cariotipo de sangre periférica, analizando 30 metafases donde se observan dos líneas celulares: FÓRMULA CROMOSÓMICA: 47,XYY,inv(9)(p12q13)[4]/46,XY,inv(9)(p12q13)[26]. Presentando un síndrome de Jacobs en mosaico del 13% aproximadamente.

**Discusión:** El mosaicismos de bajo grado presenta muchas dificultades a la hora de dar un diagnóstico preciso, ya que en muchos casos las técnicas no poseen la capacidad suficiente para detectarlos. La implementación de una correcta estrategia para el diagnóstico del mosaicismos contribuye a la eliminación de falsos positivos.

En nuestro caso, el análisis de ADN fetal materno sí detectó la aneuploidía en mosaico de los cromosomas

sexuales, que no se confirmó mediante QF-PCR debido a al ser los marcadores sexuales no informativos, pero la presencia de una mayor proporción de una cromosoma respecto a otro mantenía la sospecha. El cariotipo de líquido amniótico reportó un resultado sin mosaicismo. Hemos de recordar que el cultivo de amniocitos presenta sus limitaciones y es posible que haya predominado la línea 46,XY.

El cariotipo en sangre periférica del paciente ya nacido nos confirmó el mosaicismo en bajo grado.

Las divergencias encontradas en las distintas pruebas suponen un problema en el diagnóstico certero de este tipo de pacientes y suponen una dificultad añadida en su manejo.

#### Bibliografía:

- Chaoyun Wang, Chao Ma, Xinting Liang, Yanping Lu, Zeyu Li . Prenatal diagnosis and genetic counseling of low-level sex chromosomal mosaicism with a favorable outcome. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 60 (2021) 953-954.
- J. Hooks, A. J. Wolfberg, E. T. Wang, C. A. Struble, J. Zahn, K. Juneau, M. Mohseni, S. Huang, P. Bogard, K. Song, A. Oliphant and T. J. Musci. Non-invasive risk assessment of fetal sex chromosome aneuploidy through directed analysis and incorporation of fetal fraction. *Prenatal Diagnosis* 2014, 34, 496–499

124

### NEONATO CON SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL CAUSADO POR UNA MUTACIÓN HOMOCIGÓTICA EN EL GEN *FBXL4*

S. Peral García<sup>1</sup>, E.C. Tamayo Hernández<sup>1</sup>, Y. Pérez Arnaiz<sup>1</sup>, J. Sanz Gómez<sup>1</sup>, M. Sáenz De Pipaón<sup>2</sup>, M.Á. Martín<sup>1</sup>, A. Blázquez Encinar<sup>1</sup>, P. Serrano-Lorenzo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** *FBXL4* es un gen nuclear implicado en la regulación de la función mitocondrial. Mutaciones bialélicas en el gen se han relacionado con el síndrome de depleción del ADN mitocondrial (ADNmt) asociado a encefalopatía. El inicio de la enfermedad varía desde el período neonatal hasta unos pocos años después del nacimiento, y los pacientes afectados presentan una variedad de manifestaciones, que incluyen retraso en el desarrollo, acidosis láctica, hipotonía generalizada y disminución del número de copias de ADNmt.

#### Exposición del caso:

**Datos clínicos:** Neonato con acidosis láctica, hiperamonemia congénita, hipertrofia miocárdica y alteraciones de la sustancia blanca que son compatibles con patología mitocondrial.

#### Datos del laboratorio:

**1) Análisis de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) en homogenado de tejido muscular:**

No se pudo valorar debido a una baja actividad de citrato sintasa (31,2nmol/min/mg, valores de referencia: 105-350nmol/min/mg). La actividad de citrato sintasa es un marcador de proliferación mitocondrial, por lo que valores bajos pueden ser un indicativo de menor masa mitocondrial y reducción del número de copias del ADNmt.

#### 2) Mutaciones frecuentes en ADNmt:

Estudio de mutaciones frecuentes en ADNmt mediante

minisequenciación (m.3243A>G, m.8344A>G, m.8993T>G, m.8993T>C, m.9176T>C y m.13513G>A, entre otras). El resultado fue negativo.

#### 3) Secuenciación NGS ADNmt completo:

Secuenciación del ADNmt completo mediante secuenciación masiva a alta profundidad. No se priorizaron variantes potencialmente patogénicas.

#### 4) Estudio de depleción del ADNmt en ADN de tejido muscular:

Relación ADNmt/ADN nuclear (ADNn) mediante PCR a tiempo real con amplificación y detección de los genes MT-RNR1(ADNmt) y RNasa P(ADNn) mediante sondas TaqMan marcadas con los fluorocromos FAM y VIC respectivamente.

El resultado reflejó reducción del contenido relativo del ADNmt muscular del 22 % respecto a control tisular pareado por edad (normalidad >40%, reducción 20-40%, depleción <20%).

#### 5) Panel genes mito-nucleares:

Secuenciación de exoma completo y análisis de un panel de genes de localización mitocondrial (~1300 genes-Mitocarta 3.0). Se priorizó la variante **c.1611dup (p.Leu538ThrfsTer6) en el gen *FBXL4*** en homocigosis que no se encontró en bases de datos poblacionales y, puesto que altera el marco de lectura y provoca un codón de stop prematuro, se considera probablemente patogénica.

Los estudios de segregación familiar, con ambos progenitores portadores heterocigóticos de la variante, confirman que el paciente presenta dicha variante en los dos alelos del gen. Dadas las características de la variante, la presencia de depleción del ADNmt y la clínica del paciente se considera que es la causante del fenotipo.

**Discusión:** El déficit de *FBXL4* afecta a la replicación y el mantenimiento del ADNmt, causando pérdida de integridad y estabilidad del mismo y reducción en su número de copias.

El diagnóstico del déficit de *FBXL4* es molecular, mediante la identificación de mutaciones bialélicas en el gen. En este caso se ha logrado establecer un diagnóstico genético con los consiguientes beneficios para el paciente y sus familiares, tales como la posibilidad de asesoramiento genético, información pronóstica, manejo clínico de la enfermedad y la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos.

#### Bibliografía:

- -El-Hattab AW. Molecular and clinical spectra of *FBXL4* deficiency. *Hum Mutat.* 2017 Dec;38(12):1649-1659.
- -Oncul U. A Mild Phenotype of Mitochondrial DNA Depletion Syndrome Type 13 with a Novel *FBXL4* Variant. *Mol Syndromol.* 2021 Aug;12(5):294-299.
- -Rath, S. MitoCarta3.0: An updated inventory of the mitochondrial proteome, now with sub-organelle localization and pathway annotations (2020). *Nucleic Acids Research.*

125

### NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN *POGZ* EN NIÑO DE 8 AÑOS: SÍNDROME DE WHITE-SUTTON

C. Abadía Molina<sup>1</sup>, N. Goñi Ros<sup>1</sup>, R. González Tarancón<sup>1</sup>, S. Izquierdo Álvarez<sup>1</sup>, A. López Lafuente<sup>1</sup>, M.D. Miramar Gallar<sup>1</sup>, A. Rodríguez Valle<sup>1</sup>, S. Álvarez De Andrés<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>2</sup>NIMGenetics, Madrid.

**Introducción:** La presencia de variantes en el gen *POGZ* se asocia con un patrón de herencia autosómico dominante al síndrome de White-Sutton (MIM#616364; ORPHA:468678), un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un amplio espectro de disfunciones cognitivas, retrasos en el desarrollo (especialmente en la adquisición del habla y el lenguaje), hipotonía, trastorno del espectro autista (TEA) y otros problemas de comportamiento. Entre los rasgos adicionales comúnmente descritos se incluyen convulsiones, errores de refracción y estrabismo, pérdida de audición, trastornos del sueño (en particular apnea del sueño), problemas de alimentación y gastrointestinales, anomalías genitales leves en varones y afectación del tracto urinario tanto en varones como en mujeres. El trastorno suele ocurrir de manera esporádica debido a mutaciones *de novo* del gen *POGZ*.

Presentamos el caso de un niño de 8 años con alteración del neurodesarrollo sin filiar que a través del estudio del exoma a tríos se detectó la presencia de variante no descrita previamente en el gen *POGZ* causante del síndrome de White-Sutton.

**Exposición del caso:** Niño de 8 años, hijo de padres sanos no consanguíneos, estudiado en Neuropediatría por retraso psicomotor con torpeza motora, estrabismo, obesidad, síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) grave, retraso en el lenguaje y déficit intelectual (DI).

En 2019, se realizó un array qChip Post que no reveló la existencia de CNVs compatibles con alteraciones causantes de la patología. En 2023, se realizó el Exoma Trío mediante secuenciación masiva del exoma humano completo del paciente y sus progenitores. Se detectó que el paciente era portador en heterocigosis, *de novo*, de la variante patogénica c.2459delG; p.(Cys820Leufs\*34), *frameshift deletion*, en el exón 17 del gen *POGZ*. Se trata de una variante de pérdida de función que genera un codón de parada prematuro que hace se pierdan algo menos de la mitad de los aminoácidos de la proteína normal.

**Discusión:** La variante identificada en el paciente no ha sido previamente descrita en la literatura ni registrada en las bases de datos poblacionales. Sí se han descrito en ClinVar como variantes patogénicas (VP) o probablemente patogénicas, otras variantes localizadas más hacia el extremo 3', que truncan prematuramente la proteína. Teniendo en cuenta estos datos, esta variante se clasifica como una VP [Criterios ACMG: PVS1, PS2, PM2]. Este hallazgo apoya el contexto clínico y justifica el retraso psicomotor, DI, SAOS grave, estrabismo y la obesidad principalmente en el paciente. La identificación *de novo* de la variante determina una probabilidad de recurrencia muy baja, estimada en alrededor de un 1%, dado que no se puede descartar la presencia de un "mosaicismo germinal", es por ello que es necesario ofrecer asesoramiento genético y posibilidad de diagnóstico prenatal a los progenitores en su futura descendencia. El diagnóstico diferencial incluye numerosos síndromes asociados a trastornos del desarrollo, por lo que, en ausencia de características distintivas, la realización del exoma a tríos implica una alta rentabilidad diagnóstica del síndrome del que se han descrito >50 pacientes en la literatura que pueden representar hasta 1/700 de los casos de DI asociada o no con TEA.

#### Bibliografía:

1. Murch O, Jain V, Benneche B, et al. Further delineation of the clinical spectrum of White-Sutton syndrome: 12 new individuals and a review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2022;30(1):95-100.
2. Giraldo-Ocampo S, Pacheco-Orozco RA, Pachajoa

H. A Novel *POGZ* Variant in a Patient with Intellectual Disability and Obesity. *Appl Clin Genet*. 2022;15:63-68.

3. Donnarumma B, Riccio MP, Terrone G, et al. Expanding the neurological and behavioral phenotype of White-Sutton syndrome: a case report. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):148.

## 126

### NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN *MTND3* ASOCIADA A SINDROME DE LEIGH

E.C. Tamayo Hernández<sup>1</sup>, S. Peral García<sup>1</sup>, Y. Pérez Arnáiz<sup>1</sup>, P. Del Hoyo Gordillo<sup>1</sup>, M. Laplaza González<sup>2</sup>, A. González Quintana<sup>1</sup>, P. Serrano Lorenzo<sup>1</sup>, A. Blázquez Encinar<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** Las enfermedades mitocondriales son un grupo de enfermedades clínicamente muy diversas, que pueden manifestarse a cualquier edad, con cuadros graves o moderados, presentándose habitualmente con una afectación multisistémica. Las causas genéticas van desde mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) y herencia materna, a variantes patogénicas en el genoma nuclear (ADNn) con herencia mendeliana. Las alteraciones en el ADNmt explican únicamente entre un 15% y un 30% de todos los casos infantiles. Pueden aparecer en homoplasmia (todas las moléculas de la célula o tejido llevan la misma mutación) y/o en heteroplasmia (coexistencia de moléculas mutantes y normales), siendo necesario un porcentaje o carga mutacional por encima de un umbral, dependiente del tejido, para la manifestación del fenotipo. La mayor parte de las mutaciones en mtDNA se han descrito en un paciente o familia.

**Exposición del caso:** Presentamos el caso de una niña de dos meses de edad con acidosis láctica y un marcado deterioro neurológico e hipotonía. La RMN reveló la presencia de alteraciones simétricas bilaterales de los ganglios de la base y tálamo, hallazgos compatibles con un síndrome de Leigh. El estudio de cadena respiratoria mitocondrial en biopsia muscular reveló la presencia de un déficit aislado del complejo I (NADH-DB deshidrogenasa). Los estudios genéticos de mutaciones frecuentes en mtDNA y de cuantificación del cociente mtDNA/nDNA fueron normales. La secuenciación completa del mtDNA mediante NGS en la plataforma PGM-Ion Torrent (ThermoFisher) en ADN extraído de músculo identificó la presencia de una variante en aparente homoplasmia en el gen *MT-ND3*.

Gen	Variante	Proteína	Heteroplasmia	Profundidad
<i>MT-ND3</i>	m.10197G>C	p.(Ala47Pro)	100%	264

La variante m.10197G>C no aparece descrita en las bases de datos poblacionales consultadas (Helix, Mitomap, gnomAD). Los predictores de patogenicidad "in silico" la catalogan como probablemente patogénica. Asimismo, se ha reportado una variante descrita como patogénica en la misma posición nucleotídica pero con cambio a adenina: m.10197G>A (p.Ala47Thr) en un paciente con síndrome de Leigh y distonía. El estudio de segregación reveló la presencia la variante en células uroepiteliales de la madre

en una heteroplasma aparente del 10% y en aparente homoplasma en ADN de sangre de la paciente.

**Discusión:** La identificación de la variante en heteroplasma en la madre, su ausencia en población normal, conjuntamente con la existencia de un paciente con un fenotipo similar con la variante patogénica p.(Ala47Thr) sugieren que la variante p.(Ala47Pro) en el gen *MT-ND3* sea la responsable del cuadro clínico y del defecto del complejo I observado en músculo de la paciente.

La presencia de la variante en la madre descarta un origen "de novo" en la paciente, dificultando el consejo genético para futuras gestaciones.

127

### NUEVA VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENICA EN EL GEN *SOD1*: ETIOLOGÍA DE ELA FAMILIAR EN MUJER DE 37 AÑOS

E. Criado Álamo<sup>1</sup>, J. Cuenca Alcocel<sup>2</sup>, E. Gutiérrez Romero<sup>1</sup>, J.C. Sánchez Torres<sup>1</sup>, J.L. Capablo Liesa<sup>1</sup>, R. González<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>2</sup>Hospital Obispo Polanco, Teruel.

**Introducción:** La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, de aparición esporádica (90-95% de los casos) y no presenta historia familiar previa. No obstante, existen un 5-10% de los casos de ELA que son heredados con un patrón de herencia, mayoritariamente, autosómico dominante (AD), aunque existen casos de herencia autosómica recesiva (AR). Actualmente, se han asociado con ELA mutaciones en más de 25 genes, siendo *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* y *TARDBP* los más prevalentes. La forma más común de ELA familiar es la expansión del hexanucleótido GGGGCC en el intrón 1 del gen *C9orf72*.

**Exposición del caso clínico:** Mujer de 37 años con enfermedad de motoneurona espinal de un año de evolución. Presentaba debilidad progresiva de predominio distal en extremidad inferior izquierda con inestabilidad en la marcha, comprometiéndose en la misma la extremidad inferior derecha; así como parestesias ocasionales distales en ambas extremidades inferiores. Sin antecedentes familiares de interés. Se realizó como test genético de primer nivel, la expansión del hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9orf72* mediante TP-PCR identificándose dos alelos de 3 y 6 repeticiones, respectivamente, dentro del rango normal (< 25 repeticiones). Posteriormente se realizó exoma dirigido a ELA (24 genes) identificándose, en heterocigosis la variante probablemente patogénica c.197A>G; p.Asn66Ser en el gen *SOD1*. Dicha variante no ha sido descrita previamente en bases de datos, pero una variante similar (c.197A>C) se ha descrito como patogénica en dos familias con ELA y deterioro cognitivo temprano (PMID: 32248719). Para tratar de predecir la patogenicidad y modo de herencia, se realizaron estudios de segregación en familiares de primer grado (progenitores y hermana), identificándose que la variante había sido heredada por vía paterna. Dado que el padre se mostraba asintomático, en lo referente a la enfermedad, y con intención de descartar una 2ª mutación no identificada por NGS se realizó un aCGH 1 millón no identificándose ningún hallazgo significativo y con una dosis génica normal para el gen *SOD1*.

**Discusión:** La presencia de variantes en el gen *SOD1* se asocia con ELA con modo de herencia tanto AD como AR. La

presencia de mutaciones en línea germinal en el gen *SOD1* supone la segunda causa, en frecuencia, de ELA familiar (15-20% de los casos) y representa ~3% de los casos de ELA esporádico. La penetrancia estimada es del 50% a la edad de 46 años y del 90% a los 70 años. El asesoramiento genético ofrecido a esta paciente y sus familiares directos es complejo, ya que no ha sido posible confirmar desde el punto de vista genético el patrón de herencia. Al no haberse identificado una 2ª variante patogénica en el gen *SOD1* y la identificación de una única variante patogénica c.197A>G en el alelo paterno, siendo éste asintomático, plantea dudas sobre el modo de herencia, que podría ser AD y explicarse mediante un mecanismo de penetrancia incompleta (ya que se ha descrito que la penetrancia es del 90% a los 70 años) y la expresividad variable incluso entre miembros de una misma familia.

#### Bibliografía:

- Turner MR; UK MND Clinical Studies Group. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. *Pract Neurol.* 2022;22(3):176-178.
- Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1975-1978.
- Scaber J, Thompson AG, Farrimond L, et al. Advantages of routine next generation sequencing over standard genetic testing in the ALS clinic. *Eur J Neurol.* 2023 May 9. doi: 10.1111/ene.15855.

128

### OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN GESTANTE

E. Fernández Grande, S. Lobón Moles, L. Bernal Bolaños, A. Agarrado Roldán, M.Á. González García.

Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.

**Introducción:** La osteogenesis imperfecta (OI) constituye un grupo de trastornos del tejido conectivo que genera anomalías esqueléticas caracterizadas por fragilidad y deformidades óseas.

Existen diversas manifestaciones clínicas que van desde letalidad perinatal, individuos con deformidades esqueléticas severas, problemas de movilidad y estatura muy baja hasta individuos con síntomas leves.

La OI tipo I se caracteriza por una mayor fragilidad ósea y una masa ósea baja que se manifiesta clínicamente con una mayor susceptibilidad a las fracturas óseas, altura normal o baja, esclerótica azul, dentinogénesis imperfecta, deformidades de huesos largos y pérdida auditiva en adultos. Algunos bebés tienen arqueamiento femoral al nacer, momento en el que pueden aparecer las primeras fracturas.

Estos síntomas se produce en la mayoría de los casos por mutaciones de los genes del colágeno 1 (*COL1A1* y *COL1A2*) cuya herencia es autosómica dominante.

**Exposición del caso:** Paciente de 3 años derivado a pediatría desde atención primaria por traumatismos frecuentes.

Con un año presentó fractura de tibia y a los 2 años y 5 meses fractura de húmero supracondílea en el brazo derecho tras caída accidental. Además tiene hematomas frecuentes en relación con traumatismos. Presenta hiperlaxitud.

Entre los antecedentes familiares destaca la madre con



escleróticas azuladas y cataratas. El abuelo materno y 5 tías tienen escleróticas azules, anomalías articulares y dos de ellas presentan hipoacusia. Además una tía y el abuelo tienen talla baja.

Dado la clínica del paciente y los antecedentes familiares compatibles con OI se inicia el estudio genético. Mediante secuenciación masiva con el secuenciador NextSeq™ (Illumina) se identifica la variante c.1821+1G>A en el gen *COL1A1* localizado en la posición +1 del intrón 26, afectando al sitio donador de splicing. Se encuentra descrita en las bases de datos clínicas HGMD y ClinVar como variante patogénica asociada a osteogénesis imperfecta I.

En el momento del diagnóstico, una tía del caso índice está embarazada de 32 semanas. Esta paciente de 35 años presenta escleróticas azules, hipoacusia a los 18 años y anteriormente fracturas en falanges y rodilla. Tiene cerclaje desde las 15 semanas de gestación por incompetencia cervical con dos pérdidas gestacionales tardías en torno a las 17 semanas. A la paciente se le solicita el estudio de OI. El resultado del análisis genético muestra la misma mutación encontrada en su sobrino. No obstante, la paciente decide no realizar el estudio prenatal de OI. A las 37 semanas acude a urgencias por dolor brusco en la zona inguinal. Ante los posibles riesgos y complicaciones se programa cesárea. Estudios posteriores en la recién nacida indican que ella también tiene la mutación.

**Discusión:** El estudio genético dirigido en la gestante ha permitido obtener los resultados rápidamente y programar la cesárea evitando así los riesgos derivados de un parto inducido e instrumentado que pudiese provocar al feto fracturas o complicaciones mayores ya que se desconocía si él tenía la mutación.

Además al conocer que la mutación no es de novo, sino que ha sido heredada se puede realizar el estudio al resto de la familia y recibir consejo genético.

#### Bibliografía:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>

129

### PROBABLE DIAGNÓSTICO DE XANTINURIA TRAS ESTUDIO DE SEGREGACION FAMILIAR. IMPORTANCIA DE INTENTAR RECLASIFICAR VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO

L. Romero Reyes, E. Rodríguez García, M.A. Martín Alcolea, J.A. Jodar Elvira, A.U. Muñoz Colmenero.

Hospital Universitario de Jaen, Jaén.

**Introducción:** La xantínuria es trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la purina causado por un déficit hereditario del enzima xantina deshidrogenasa/oxidasa. Hablamos de xantínuria tipo I si el déficit es de xantina deshidrogenasa, y de de xantínuria tipo II si la deficiencia es de xantina deshidrogenasa y de aldehído oxidasa. El paciente va a presentar una concentración muy baja o indetectable de ácido úrico en sangre y orina y xantínuria baja o ausente, con urolitiasis, hematuria, infecciones de las vías urinarias y cólicos renales. Algunos pacientes son asintomáticos, mientras otros sufren insuficiencia renal.

**Exposición del caso:** Paciente con ausencia de ácido úrico en sangre y orina. Descartan trastorno del transporte tubular y apuntan a alteración de las enzimas involucradas en su síntesis. Diagnóstico diferencial:

- **xantínuria tipo I (gen *XDH*)**
- **xantínuria tipo II (gen *XDH Y AOX1*)**
- **deficiencia de purina nucleósido-fosforilasa (gen *PNP*)**
- **deficiencia de fosforribosil-pirofosfato-sintetasa (gen *PRPS1*).**

Estudiamos panel de los genes *MOCOS*, *MOCS1*, *MOCS2*, *XDH*, *PNP*, *PRPS1* y *AOX1*. Solo vamos a encontrar dos variantes de significado incierto en gen *XDH*:

- ***XDH(NM\_000379.4):c.2737C>T (p.Arg913Trp):*** Detectada en heterocigosis en exón 25 del gen *XDH*. Reportada en la base de datos de población control (GnomAD - frecuencia 0.018%) pero no reportada hasta el momento en ClinVar (base de datos que relaciona variantes en genes con fenotipos). No ha sido publicada en bibliografía científica. Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios de sentido erróneo en la estructura y función de las proteínas indican que este cambio no es tolerado aunque no hayan sido confirmados por estudios funcionales publicados. La clasificamos como variantes de significado incierto.
- ***XDH(NM\_000379.4):c.3469G>A (p.Gly1157Arg):*** Detectada en heterocigosis en exón 32 del gen *XDH*. No reportada en la base de datos de población control (GnomAD - sin frecuencia), ni en ClinVar. No se ha publicado en la bibliografía científica. Los algoritmos también indican que este cambio puede no ser tolerado. También se clasifica como variantes de significado incierto. Se realiza estudio de segregación familiar a los progenitores para estudiar la procedencia de las variantes de significado incierto.

**Conclusión:** El paciente presenta dos variantes de significado incierto en trans, cada una heredada de un progenitor. Aunque nuestras variantes no cumplen estrictamente los criterios ACMG, al estar en trans podría considerarse una evidencia para reclasificarlas a probablemente patogénicas. Además, la variante “c.2737C>T, p.Arg913Trp” fue reportada en paciente con xantínuria. Sugerimos comprobar la patogenicidad de nuestra variante mediante estudios funcionales. El tipo de xantínuria se determina mediante prueba de sobrecarga de alopurinol. En individuos sanos, el oxipurinol es excretado en orina tras administración de alopurinol. En pacientes con xantínuria tipo I, se detecta oxipurinol mientras que en pacientes con xantínuria tipo II no se detecta oxipurinol ni en suero ni en orina. Niveles muy bajos de actividad en la mucosa duodenal de xantina deshidrogenasa nos darían el diagnóstico de xantínuria, pero normalmente al tratarse de un procedimiento invasivo se rechaza su realización.

#### Bibliografía:

1. Akira Iguchi, Takaaki Sato, Mihoko Yamazaki. **A case of xanthinuria type I with a novel mutation in xanthine dehydrogenase.** CEN Case Reports. 2016 Nov;5(2):158-162.
2. Sebesta I, Stiburkova B, Krijt. **Hereditary xanthinuria is not so rare disorder of purine metabolism.** Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2018;37(6):324-328.
3. D Levartovsky, A Lagziel, O Sperling. **XDH gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria: a second report.** Kidney Int. 2000 Jun;57(6):2215-20.
4. Sekine M, Okamoto K, Ichida K. Association of Mutations Identified in Xanthinuria with the

**Function and Inhibition Mechanism of Xanthine Oxidoreductase.** Biomedicines. 2021 Nov 20;9(11):1723.

130

### REEVALUACIÓN DE LA CATEGORIZACIÓN DE VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO EN CÁNCER DE PRÓSTATA HEREDITARIO: UNA NECESIDAD

A. Rodríguez Valle, M.D. Miramar Gallart, Á. Borque-Fernando, R. Espílez Ortíz, R. González Tarancón, E. Sánchez Izquierdo, M.J. Gil Sanz, S. Izquierdo Álvarez.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Introducción:** El cáncer de próstata (CP) es el segundo de mayor incidencia en España después del cáncer colorrectal. La implicación de variantes patogénicas germinales en este tipo de tumores es cada día más conocida. De ahí el aumento de estudios genéticos en el manejo de estos pacientes y su importancia en la medicina personalizada. El abordaje de estos estudios, a día de hoy, se realizan mediante secuenciación masiva (NGS) y en nuestro caso dentro del marco de un protocolo asistencial mediante exoma completo del que se deriva el hallazgo de un número importante de variantes de significado incierto (VSI).

**Objetivo:** Reevaluación de las VSI identificadas tras la implementación de un protocolo asistencial para el asesoramiento en CP tras realización de exoma completo desde febrero de 2019 hasta noviembre de 2022.

**Material y método:** Reevaluación bioinformática de las 132 VSI identificadas en los 276 pacientes con CP estudiados por el grupo ASGECAP (Asesoramiento Genético en Cáncer de Próstata) desde febrero de 2019 hasta noviembre de 2022. Las VSI habían sido identificadas mediante exoma dirigido a 30 genes (APC, ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FANCA, FANCD2, FANCM, FAM175A, GEN1, HOXB13, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53) en sangre periférica y análisis bioinformático (GeneSystems, Sistemas Genómicos). Las variantes identificadas se clasificaron según los criterios de la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Para la reevaluación de la VSI se utilizó la plataforma de análisis bioinformático GeneSystems, diversas bases de datos (Varsome, Franklin, ClinVar), reglas de ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics).

**Resultados:** Tras la reevaluación de las 132 VSI, doce (9.06%) fueron reclasificadas como benignas o probablemente benignas y dos (1.51%) como patogénicas. En el caso de las reclasificadas a benignas fueron eliminadas de la base de datos y del informe y en el caso de las dos que se reclasificaron como patogénicas se emitió un nuevo informe y los dos pacientes fueron citados en la consulta de ASGECAP para comunicarles la reclasificación y posteriormente se les cito en la consulta de genética clínica de la sección de genética siguiendo nuestro protocolo para realizar el asesoramiento genético pertinente al paciente y familiares directos.

**Conclusion:** Los estudios genéticos derivados de la NGS llevan implícitos la detección de no solo variantes

patogénicas o probablemente patogénicas implicadas en la patología a estudio (en el caso que exponemos CP) sino variantes que a día de hoy con la evidencia científica disponible y siguiendo las reglas de clasificación actuales (ACMG) no son concluyentes considerándose como de significado incierto o de clase 3. Queda puesto de manifiesto que dichas variantes no pueden caer en el olvido y deben de ser periódicamente reevaluadas (en nuestro protocolo de ASGECAP anualmente) para su clasificación actualizada dada la importancia que implica la recategorización hacia patogénica de una de estas VSI tanto para el paciente (implicaciones clínicas de seguimiento y terapéutico) como para sus familiares

#### Bibliografía:

- Borque-Fernando A, et al. Asesoramiento genético en cáncer de próstata: ¿Cómo implementarlo en la práctica clínica diaria?. Actas Urológicas Españolas. 45 2021;8-20
- Giri VN, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2017. J Clin Oncol 2018 Feb 1;36(4):414-424.
- Carroll PR, et al. NCCN Guidelines Version 2.2018 Prostate Cancer Early Detection. 2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf)

131

### RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS POR SECUENCIACIÓN MASIVA

M.N. Seco Moro<sup>1</sup>, A. Diaz De Bustamante<sup>2</sup>, M.T. Darnaude Ortiz<sup>2</sup>, J.F. Quesada Espinosa<sup>3</sup>, R. Pérez De La Fuente<sup>3</sup>, A.R. Arteche Lopez<sup>3</sup>, S. Cantarero Duque<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital La Paz, Madrid; <sup>2</sup>Hospital de Móstoles, Madrid; <sup>3</sup>Hospital 12 De Octubre, Madrid.

**Introducción:** El diagnóstico y clasificación de los trastornos neurológicos supone un reto en la práctica clínica ya que presentan sintomatología inespecífica, difieren en la edad de debut y muchos presentan una causa multifactorial. Sin embargo, es imprescindible para asegurar un enfoque terapéutico adecuado.

La inespecificidad del cuadro clínico se traduce en un elevado número de genes a analizar, lo cual resultaba muy complejo con las técnicas genéticas disponibles hasta el desarrollo de la secuenciación de nueva generación. La secuenciación masiva (NGS) permite analizar, mediante el uso de paneles virtuales, cientos de genes relacionados con una patología.

**Objetivo:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de la NGS subpanelado a trastornos neurológicos desde su implantación en nuestro hospital.

**Material y métodos:** Se estudiaron pacientes en el periodo comprendido entre 04/2019 y 03/2022 con síntomas compatibles con alteraciones neurológicas derivados a la consulta de genética desde el servicio de neurología.

Todos los pacientes recibieron asesoramiento genético pre y post test y dieron su consentimiento informado por escrito. En menores de edad fue entregado al padre o tutor legal.

Se recogieron muestras de sangre periférica de los

probandos y los familiares en casos en los que fue necesario realizar segregación.

Se utilizó un secuenciador NextSeq 550 (Illumina) con el kit de captura xGen Exome Panel v1.0 (Integrated DNA Technologies). El análisis bioinformático se realizó con un pipeline propio: alineamiento frente al genoma de referencia (hg19) con BWA-MEM (v0.7.17) y Bowtie2 (v2.4.1); genotipado con HaplotypeCaller de GATK (v.4.1) y VarDict (AstraZeneca, v1.7.0); anotación con ANNOVAR (v2018Abr16). La priorización de variantes se realizó utilizando paneles de genes relacionados con la sospecha diagnóstica y términos HPO. Las variantes se clasificaron siguiendo los criterios del American College of Medical Genetics (ACMG).

**Resultados:** Se estudiaron 53 pacientes que presentaban alteraciones neurológicas. Se hallaron 21 variantes patogénicas o probablemente patogénicas en 18 pacientes. Por otro lado, se identificaron 16 variantes de significado incierto, confirmándose el diagnóstico etiológico de un caso tras segregación familiar. El rendimiento diagnóstico global fue de 35.9%.

Los grupos de alteraciones encontrados se describen en la tabla 1. En 7 pacientes el análisis mediante NGS permitió la reclasificación diagnóstica.

Tabla 1 Descripción de los casos.

Clinica de debut	Casos diagnosticados	Genes	Rendimiento diagnóstico	
Polineuropatía (n=3)	Charcoth Marie Tooth	MFN2	30%	
		MME		
		LRSAM1		
Distrofias (n=3)	Distrofia fascioescapulohumeral	SMCHD1	100%	
		Distrofia de cinturas		SGCA
				TTN
Miopatía (n=3)	Miopatía de Bethlem	COL6A2	30%	
		COL6A1		
	Miotonía congénita tipo Becker	CLCN1 TTN		
Distonía (n=6)	Paraparesia espástica	ALDH18A1	25%	
	Ataxia de Friedreich	FXN		
	Ataxia episódica tipo 1	SPG7		
	Parkinson	PRKN		
	Síndrome de Perrault	TWINK		
	Cornelia de Lange	SMC1A		
	Leucodistrofia	POLR3A		
Epilepsia (n=4)	Encefalopatía epiléptica neonatal benigna familiar	KCNA2	66.7%	
	Epilepsia infantil	PRRT2		
	Síndrome FOXP1	FOXP1		

**Conclusión:** La NGS ha mostrado eficacia en el diagnóstico etiológico de los trastornos neurológicos. En nuestro hospital, se ha obtenido un buen rendimiento diagnóstico en el periodo estudiado. Además, ha contribuido a reconducir el diagnóstico y la orientación terapéutica en 7 pacientes.

#### Bibliografía:

- Marques Matos C, et al. Diagnostic yield of next-generation sequencing applied to neurological disorders. *J Clin Neurosci*. 2019 Sep;67:14-18.
- Papadopoulou E, et al. The evolution of

comprehensive genetic analysis in neurology: Implications for precision medicine. *J Neurol Sci*. 2023 Apr 15;447:120609.

- Felice KJ, et al. Diagnostic yield of advanced genetic testing in patients with hereditary neuropathies: A retrospective single-site study. *Muscle Nerve*. 2021 Oct;64(4):454-461.

## 132

### SÍNDROME DE MICRODELECCIÓN 4Q21: A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Huerta Bengoa<sup>1</sup>, M. Télez Sedano<sup>1</sup>, D. Armas Méndez<sup>2</sup>, M. García Barcina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética. IMQ Análisis Clínicos, BILBAO;

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica. IMQ Análisis Clínicos, BILBAO.

**Introducción:** El síndrome de microdelección 4q21 (ORPHA238750) es un síndrome de delección continua en el que los pacientes comparten un fenotipo común caracterizado por severa discapacidad intelectual, retraso de crecimiento postnatal severo, hipotonía neonatal, macrocefalia relativa, manos y pies pequeños, y características faciales distintivas que incluyen: frente amplia, hipertelorismo y dientes prominentes. Este síndrome puede presentar una gran variabilidad clínica, incluso dentro de una misma familia. Se hereda de forma autosómica dominante.

**Exposición del caso:** Paciente de 13 años, segundo hijo de padres no consanguíneos, es remitido a la consulta de genética clínica por presentar retraso cognitivo y fenotipo peculiar. No presenta antecedentes neurológicos de interés y refieren gestación y parto de curso normal, así como también el reconocimiento neonatal. En los primeros meses de vida, desarrolla problemas con la alimentación y un retraso del desarrollo psicomotor. Desde entonces ha seguido controles periódicos en neuropediatría y se han realizado diferentes pruebas en el laboratorio, entre las que destacan el estudio del cariotipo y el análisis molecular del síndrome del X-frágil, ambos sin hallazgos significativos. En la consulta de genética, el historial personal referido y las características fenotípicas (obesidad, talla corta, estrabismo, hipotonía, labio inferior evertido, micrognatia, hipotonía) pueden ser sugestivos de un síndrome de Prader-Willi. Por ello, se solicita la realización de un estudio genético adicional: el aCGH (60K, NIMGenetics). Esta prueba consigue identificar una delección de 10,50 megabases en el brazo largo del cromosoma 4 que engloba la región 4q21.1q21.3 y que clínicamente corresponde a un síndrome de microdelección 4q.

Para conocer el origen de dicha anomalía y el riesgo de recurrencia, se solicita de nuevo el estudio del cariotipo, y debido al tamaño de la delección (límite de detección con cariotipo convencional), concretamente un cariotipo de alta resolución, tanto en el paciente como en sus progenitores. En dichos análisis, se observa la microdelección en el niño pero no en sus progenitores, lo que permite concluir que se trata de una delección *de novo*, y no es por tanto necesario ampliar el estudio en el otro descendiente de la pareja.

**Discusión:** Nuestro caso demuestra la necesidad de combinar los métodos de citogenética clásica (cariotipo) con estudios genéticos moleculares (aCGH) en el diagnóstico de las enfermedades raras ya que son pruebas complementarias

y su utilización conjunta aumenta el rendimiento diagnóstico. Además, confirma la importancia de la valoración genética tanto en el correcto enfoque de este tipo de casos complejos como en su diagnóstico, seguimiento y asesoramiento genético.

133

### SÍNDROME DE NOONAN; UNA CLÍNICA UNIDA A EXAMEN GENÉTICO

J.A. Jódar Elvira, M.J. Pastor Camacho, D.J. Tomás, A. García Ruano, E.S. Ocaña Pérez, L. Romero Reyes.

*Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.*

**Introducción:** El síndrome de Noonan es una enfermedad genética que causa desarrollo anormal de diferentes partes del cuerpo, con rasgos faciales distintivos y una altura baja. Sin embargo, el estudio genético de este síndrome tiene una importancia esencial para el clínico, a pesar de que a nivel analítico no tiene unos claros parámetros que ayuden al diagnóstico.

**Exposición del caso:** Paciente de 3 años y 10 meses derivado por pediatría a endocrino por talla baja que presenta desde su primer año de vida. En la exploración se observa un peso de 11 kg (p2, -2.29 DE), talla: 85.7 cm (p<1, -4.12 DE) e IMC de 14.98 % (p28, -0.59 DE). Además, se encuentran testes en canal inguinal, que descienden con dificultad a escroto. Tras ver esto, se solicita un estudio analítico a los 6 meses para el control de la velocidad de crecimiento.

Pasado este periodo, se le vuelve a controlar, mostrando el paciente mismos ratios de talla, peso y de IMC con respecto a los niños de su edad. A su vez se le hace una analítica a nivel hormonal donde se estudia la TSH, T4, IGF1, IGFBP3, FSH, LH y testosterona. El análisis analítico no sugiere un diagnóstico diferencial claro, ampliándose el estudio genético.

El síndrome de Noonan puede ser causado por diferentes mutaciones en varios genes diferentes. Dependiendo del gen alterado, el síndrome de Noonan se clasifica en diferentes subtipos, siendo de gran importancia ya que cada uno de los subtipos está asociado a una clínica concreta y pueden tener herencia autosómica dominante o recesiva.

A nuestro paciente se le hizo un exoma clínico dirigido a genes asociados a Síndrome de Noonan curados en PanelApp:

NRAS, RIT1, PPP1CB, SOS1, SPRED2, RAF1, MRAS, BRAF, SHOC2, RRAS2, KRAS, PTPN11, SOS2, LZTR1, MAPK1.

Al paciente se le encontró una variante patogénica en el gen PTPN11 (c.794G>A (p.Arg265Gln) confirmando el diagnóstico. Esta variante tiene una herencia autosómica dominante y un fenotipo específico, por lo que se remitió a valoración por Cardiología, Otorrinolaringología y Oftalmología.

**Discusión:** El estudio genético sigue avanzando a pasos agigantados, sirviendo no sólo para el diagnóstico de una enfermedad en concreto, si no para reconocer cómo se expresa esta, añadiendo un interés aún mayor por el beneficio que tiene para el tratamiento y la prevención de ciertas complicaciones.

134

### SÍNDROME DE STICKLER

S. Lobón Moles, R. Rubio Sánchez, E. Fernández Grande, M.Á. González García.

*Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.*

**Introducción:** El síndrome de Stickler es un trastorno genético poco frecuente del tejido conectivo asociado con un mayor riesgo de desprendimiento de retina, paladar hendido y artritis prematura. Es un trastorno hereditario autosómico siendo, en función de las mutaciones de los genes que codifican el colágeno, dominante en el caso del colágeno tipo II y XI o recesivo si afecta al colágeno tipo IX.

El gen *COL2A1* (12q13.11) expresa la cadena alfa-1 del colágeno tipo II y es el que está implicado en el síndrome de Stickler tipo 1. Las variantes patogénicas suelen ser codones de parada prematura o mutaciones de desplazamiento del marco de lectura que conducen a la descomposición del ARNm, dando lugar a una haploinsuficiencia del colágeno tipo II. Este colágeno es el principal componente estructural de las moléculas de colágeno fibrilar compuestas que se encuentran en el cartílago y el vítreo y consta de un núcleo de colágeno tipo IX rodeado por colágeno tipo II. Por lo tanto, una alteración en ese colágeno da lugar a alteraciones oculares, craneofaciales, audiológicas y articulares.

**Exposición del caso:** Recién nacido de 38+6 semanas que ingresa en el Servicio de Pediatría por secuencia de Pierre Robin positivo, discreta hipotonía y discreto exoftalmos bilateral; las ecografías cerebral y cardíaca, además de la resonancia magnética cerebral eran normales. Como antecedentes familiares destacan que la madre y la abuela materna estaban afectas de secuencia Pierre Robin positiva y tenían miopatía maligna. En la exploración del paciente se observa buen estado general, miopía alta, microrretrognatia, glosoptosis y fisura palatina central, siendo los pabellones auriculares pequeños y de implantación baja. En ambos oídos se obtienen respuestas auditivas globalmente alargadas en latencias absolutas, con interlatencias aparentemente preservadas y con dificultad para escuchar las frecuencias altas. Ante la sospecha de síndrome de Stickler se solicita estudio genético del gen *COL2A1*.

Tras la realización del estudio, con un panel de secuenciación masiva, se identificó la presencia en heterocigosis de una variante patogénica en el gen *COL2A1*, concretamente una delección de un nucleótido que provoca un cambio de tipo *frameshift* en la posición 1079 de la proteína: c.3234del p.(Ala1079Leufs\*51). Este cambio predice la sustitución de un aminoácido alanina por leucina que, debido al cambio en la pauta de lectura, origina un codón de parada prematuro 49 aminoácidos después. La proteína resultante tendrá 1128 residuos, a diferencia de la proteína nativa que tiene 1487. Esta mutación patogénica, por tanto, confirmaba la hipótesis de síndrome de Stickler.

**Discusión:** El síndrome de Stickler tipo 1 es debido a una mutación de los genes que codifican el colágeno tipo II, presentando una herencia autosómica dominante, por lo que todos los miembros de la familia deben ser estudiados. La familia materna de este paciente presentaba la secuencia de Pierre Robin positiva y la hermana tenía síntomas compatibles con el síndrome de Stickler.

El estudio genético permitió confirmar el diagnóstico del paciente, siendo fundamental el papel del laboratorio clínico

para establecer el diagnóstico definitivo y estudiar a los posibles familiares afectados.

### 135

#### SÍNDROME DE USHER TIPO 2A Y RETINOSIS PIGMENTARIA 39: CINCO NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN *USH2A*

M.D. Miramar Gallart<sup>1</sup>, A. Rodríguez Valle<sup>1</sup>, N. Goñi Ros<sup>1</sup>, B. Arias Del Peso<sup>1</sup>, J.C. Sánchez Torres<sup>1</sup>, M. Santamaría González<sup>1</sup>, R. González Tarancón<sup>1</sup>, P. Eguizábal Junquer<sup>1</sup>, B. Ferrer Giménez<sup>1</sup>, S. Izquierdo Alvarez<sup>1</sup>, M. Satué Palacian<sup>2</sup>, S. Méndez Martínez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Hospital Obispo Polanco, Teruel; <sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Hospital San Jorge, Huesca.

**Introducción:** Variantes bialélicas en el gen *USH2A* son responsables del Síndrome de Usher tipo 2A (#276901) y de la Retinosis pigmentaria 39 (#276901). El fenotipo incluye ceguera progresiva nocturna y afectación del campo visual, seguido de pérdida de la visión central. Además, el Síndrome de Usher tipo 2 se asocia típicamente con audición neurosensorial congénita de moderada a severa. El gen *USH2A* se localiza en la región cromosómica 1q41, comprende 800,05Kb y 72 exones, y codifica la usherina, proteína de 5202 aminoácidos que se expresa mayoritariamente en las células de fotorreceptores de la retina y la cóclea. Mutaciones en *USH2A* son responsables de al menos un 7% de la Retinosis pigmentaria no sindrómica y entre 74-90% del Síndrome de Usher tipo 2 y se han descrito más de 1000 variantes patogénicas y probablemente patogénicas en este gen. Las mutaciones c.2299del y c.2276G>T son las más frecuentes descritas en población europea. El desarrollo de nuevas terapias génicas en el gen *USH2A* ponen de manifiesto la importancia del diagnóstico genético y la identificación de las mutaciones responsables.

**Objetivo:** Evaluar el estudio genético de Retinosis pigmentaria/Síndrome de Usher mediante exoma completo y el espectro de las variantes identificadas en el contexto de esta patología.

**Material y métodos:** Se realizó estudio genético mediante exoma completo (WES) dirigido a 102 genes en 191 pacientes, afectados de Distrofia de retina. Las variantes identificadas se validaron mediante secuenciación Sanger. Posteriormente, en los casos con variantes identificadas, se realizó estudio en familiares.

**Resultados:** Se han identificado 16 mutaciones en el gen *USH2A*, en heterocigosis compuesta, en 8 pacientes (4.18%) afectados de Retinosis pigmentaria/Síndrome de Usher: *USH2A* (NM\_206933.2): c.2276G>T p.(Cys759Phe) y c.11754G>A p.(Trp3918\*); c.2299del p.(Glu767Serfs\*21) y c.3552G>T p.(Leu1184Phe); c.4653delAp.(Val1552CysfsTer5) y c.52G>T p.(Glu18Ter); c.12569T>A p.(Val4190Glu) y c.(12575G>A) p.(Arg4192His); c.6931del p.(Ala2311Profs\*15) y c.12575G>A p.(Arg4192His); c.2276G>T p.(Cys759Phe) y c.12280A>G p.(Asn4094Asp); c.2276G>T p.(Cys759Phe) y c.2167+5G>A; c.2299del p.(Glu767Serfs\*21) y c.2276G>T p.(Cys759Phe). Cinco de las variantes reportadas son nuevas, identificadas en 5 de los pacientes estudiados y no se han descrito previamente ni en bases de datos ni en la literatura: c.3552G>T p.(Leu1184Phe); c.52G>T

p.(Glu18Ter); c.12569T>A p.(Val4190Glu); c.6931del p.(Ala2311Profs\*15) y c.12280A>G p.(Asn4094Asp).

**Conclusiones:** El hallazgo de nuevas variantes en el gen *USH2A* permite ampliar el espectro de mutaciones asociadas a este gen y su correlación con el fenotipo asociado. En 5 de 8 pacientes (62.5%) se identificó al menos una de las variantes frecuentes en población europea, en el exón 13 (c.2299del y c.2276G>T). El estudio mediante NGS de Retinosis pigmentaria/Síndrome de Usher es una herramienta de alto rendimiento diagnóstico para esta patología. En la era de la medicina personalizada y las estrategias de terapia génica aplicadas a Retinosis pigmentaria es fundamental el análisis mediante exoma completo para la identificación de variantes patogénicas en el gen *USH2A*.

#### Bibliografía:

- Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, et al. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep.* 2021 Jan 15;11(1):1526. doi: 10.1038/s41598-021-81093-y. Erratum in: *Sci Rep.* 2021 May 10;11(1):10340. PMID: 33452396; PMCID: PMC7810997.
- Chen X, Sheng X, Liu X, Li H, et al. Targeted next-generation sequencing reveals novel *USH2A* mutations associated with diverse disease phenotypes: implications for clinical and molecular diagnosis. *PLoS One.* 2014 Aug 18;9(8):e105439. doi: 10.1371/journal.pone.0105439. PMID: 25133613; PMCID: PMC4136877.
- Su BN, Shen RJ, Liu ZL, et al. Global spectrum of *USH2A* mutation in inherited retinal dystrophies: Prompt message for development of base editing therapy. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 10;14:948279. doi: 10.3389/fnagi.2022.948279. PMID: 36034145; PMCID: PMC9399374.

### 136

#### SÍNDROME DE ZELLWEGER: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

A. Hachmaoui Ridaoui<sup>1</sup>, I.M. Cámara Bravo<sup>1</sup>, P. Mayor Zapatero<sup>2</sup>, M.J. Aguilar Castillo<sup>2</sup>, M. García De Burgos<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga;

<sup>2</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

**Introducción:** El síndrome de Zellweger (ZS) o síndrome cerebrohepatorrenal es producido por la alteración en la biogénesis peroxisomal. La sintomatología característica es la presencia de una hipotonía profunda, convulsiones, anomalías craneofaciales, oculares, defectos de migración neuronal y hepatomegalia.

El gen *PEX6* codifica un miembro de la familia de ATPasas, donde encontramos una proteína citoplasmática, necesaria para la actividad del receptor PTS1 (señal de direccionamiento peroxisomal 1). Las mutaciones en este gen causan trastornos en la biogénesis de peroxisomas del grupo de complementación 4 y 6.

**Exposición del caso clínico:** Recién nacido a término a las 37+4 semanas de progenitores no consanguíneos y sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas.

Al sexto día de vida, el recién nacido ingresa por hipotonía global, crisis convulsivas, deterioro respiratorio y neurológico con apneas y nistagmo. Se diagnostica al

paciente de encefalopatía neonatal y se implanta tratamiento con fenobarbital y levetiracetam.

Mediante la prueba de talón en sangre seca en los primeros días de vida mediante espectrometría de masas en tándem (GC/MS) se detectó el incremento de LPC24 y LPC26. Por ello, ante la sospecha de encefalopatía neonatal de probable de causa genético-metabólico, se envió muestra de plasma para el estudio de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), concretamente el ácido behénico (C22:0), ácido lignocérico (C24:0) y el ácido hexacosanoico (C26:0), así como el ácido fitánico, ácido pristánico y los niveles de plasmalógenos.

Los niveles de AGCML fueron elevados para C26:0, elevados los cocientes (C24:0/C22:0) y (C26:0/C22:0), ácido fitánico y disminuidos para C22:0. Los plasmalógenos se encontraban ligeramente disminuidos en plasma.

Estos resultados junto a los obtenidos en el cribado neonatal, la presencia de criptorquidia y la calcificación puntiforme bilateral en ambas rótulas fueron compatibles con un defecto en la biogénesis peroxisomal (ZS). Se realizó una resonancia magnética de cráneo, donde se observó un patrón de espectroscopía con elevación del pico de colina, siendo hallazgo característico del ZS.

En el estudio genético mediante secuenciación masiva (NGS) se detectó la variante c.531delA (p. Pro179fs) clasificada como patogénica y la variante c.402delC (p. Gly135fs) como probablemente patogénica, ambas en heterocigosis, en el exón 1 del gen *PEX6*. Las mutaciones en este gen se han asociado al desarrollo de trastorno de la biogénesis de peroxisoma 4A (Zellweger), 4B y Síndrome de Heimler 2, todos de herencia autosómica recesiva. Antes estos resultados, se realizó el estudio genético a los padres, detectándose la variante c.531delA (p. Pro179fs) en el padre y en la madre, la variante c.402delC (p. Gly135fs), ambas en el gen *PEX6* en heterocigosis, siendo ambos portadores de la mutación.

Los resultados analíticos, genéticos y clínicos confirmaron el ZS en el recién nacido. El paciente fue trasladado a UCI donde finalmente fallece por insuficiencia respiratoria aguda.

**Conclusión:** El ZS es un síndrome de múltiples anomalías congénitas, caracterizado por un deterioro progresivo multifuncional sistémico con desenlace fatal antes de los 12.5 meses de vida.

Hay que destacar la función del laboratorio clínico en la aportación de los datos bioquímicos y genéticos, permitiendo el rápido diagnóstico de la enfermedad.

137

## SÍNDROME DEL VARÓN XX. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.D.C. Esteban De Celis<sup>1</sup>, I. Espejo Portero<sup>2</sup>, M. Barcos Martínez<sup>2</sup>, J. Caballero Villarraso<sup>2</sup>, M. Giménez Blanco<sup>1</sup>, M.D.M. Viloria Peñas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla; <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción:** El síndrome del varón XX o síndrome De la Chapelle es un trastorno poco frecuente del desarrollo sexual caracterizado por un cariotipo 46,XX y variabilidad fenotípica. La presentación depende de la presencia del gen SRY (región del cromosoma Y determinante del sexo). Los casos SRY positivos por translocación al cromosoma X

es la forma más frecuente (80-90%) y su existencia explica el desarrollo de un fenotipo masculino normal, individuos que se presentan después de la pubertad con talla baja, vello púbico y tamaño del pene normales con testículos pequeños, ginecomastia y esterilidad relacionada con azoospermia. Los casos SRY negativos generalmente se presentan al nacer con características como hipospadias penoscrotales y testículos no descendidos. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, pruebas endocrinas y análisis citogenéticos o moleculares.

**Exposición del caso:** Varón de 37 años de edad que acude a la Unidad de Reproducción Asistida junto con su pareja por esterilidad primaria. En la anamnesis detallada de ambos no hay datos de interés clínico. Se realiza el estudio básico de esterilidad y no se encuentra evidencia de factor femenino. En el análisis del semen, se obtiene muestra de volumen normal con ausencia de células espermáticas (azoospermia). Al mes se repite el seminograma que confirma el mismo resultado. En la exploración física, se observa el testículo derecho de aspecto nodular, con menor tamaño y consistencia en comparación con el testículo izquierdo. No se detectaron signos de varicocele clínico y los deferentes y epidídimos estaban normales. Se realizó el análisis hormonal de hormona folículo estimulante (90 UI/L), hormona luteinizante (29 UI/L) y testosterona (415 ng/dL). Con estos resultados se diagnosticó de azoospermia excretora debido a un fallo primario en la producción de testosterona. Se solicitó por protocolo el estudio citogenético en sangre periférica mediante cultivo de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, que revela una fórmula cromosómica inusual de 46,XX en un individuo de sexo masculino. Ante este hallazgo, se realiza un estudio de microdeleciones en el cromosoma Y, utilizando una técnica de PCR multiplex y un panel de marcadores recomendado para confirmar la presencia del gen SRY y verificar la presencia o ausencia total o parcial de factores esenciales para la espermatogénesis normal. Las regiones estudiadas incluyeron AZFa, AZFb, AZFc, DYS271, DYS278 y SRY. Los resultados muestran microdeleciones en todas estas regiones y se confirmó el diagnóstico de Síndrome del varón 46,XX (SRY positivo).

**Discusión:** El análisis combinado del cariotipo y el estudio molecular mediante PCR multiplex resultó en la confirmación del síndrome del varón 46XX (SRY positivo) en el paciente. Esta estrategia complementaria, que incluye la evaluación de la estructura cromosómica y la detección específica del gen SRY, proporcionó una base sólida para un diagnóstico preciso. Esta condición, aunque poco común, representa una causa de azoospermia, con una incidencia de aproximadamente 1 caso por cada 20,000 nacidos vivos masculinos. En el contexto de la infertilidad, es crucial el enfoque multidisciplinar y considerar el uso de técnicas de reproducción asistida para abordar las dificultades reproductivas asociadas con esta condición.

### Bibliografía:

- Majzoub A. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review. Asian J Androl. 2017 Mar-Apr;19(2):168-172
- Ahmad A. Is 46XX karyotype always a female? BMJ Case Rep. 2012 Jul 18;2012:bcr2012006223

138

### TRANSLOCACIÓN 5;22 EN PACIENTE CON TROMBOPENIA Y CÉLULAS ATÍPICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Aguilar Romero, M.I. Sáenz Zamarro, J.E. Gómez Sáenz, M.Á. Muñoz Rodríguez, P. De Ribera Pieras, I. Virseda Chamorro.

*Hospital Central de la Defensa, Madrid.*

**Introducción:** Varón de 76 años con antecedentes de anemia hemolítica autoinmune, esplenectomizado y tratado con rituximab. El paciente se encontraba en seguimiento por el Servicio de Hematología, y tras hallazgo de trombopenia (71.000/ $\mu$ l) y linfocitosis (5.770/ $\mu$ l) en 2017, se extrajo muestra de médula ósea para su estudio. Entre las principales sospechas se encuentra un síndrome mielodisplásico frente a una infiltración por linfoma por linfocitosis monoclonal T.

Centrándonos en el estudio de citogenética convencional y molecular: se analizan 26 células en metafase con resultado de una sola línea celular 46,XY, aparentemente normal; además se realizan estudios de citogenética molecular FISH para trisomía del cromosoma 8, deleciones del 5q31, 7q31, 20q12 y reordenamiento 14q32 (IgH), siendo el resultado negativo en todas ellas.

**Exposición del caso:** En 2021 ya había sido diagnosticado de síndrome de Evans y sufrió otro descenso brusco de plaquetas, alcanzando una trombopenia severa con 24.000/ $\mu$ l y la aparición de células atípicas, linfocitos grandes y granulares. Por ello se solicitó otro estudio citogenético de médula ósea en julio de 2021. En este se analizaron 30 células en metafases encontrando en 3 de ellas una línea celular con una posible translocación que implica a los cromosomas 5 y 22, obteniéndose dos líneas celulares: 46,XY,t(5;22)(q14,q12)?[3], 46,XY[27]. Se repitió la citogenética molecular realizada en el estudio previo resultando negativa nuevamente.

Tras este hallazgo se solicitó muestra de sangre periférica para confirmar o descartar dicha alteración a nivel constitucional. Esta translocación se encontró en 3 de las 54 metafases analizadas, y a parte se observó también la adición en el cromosoma 18 de un material de origen desconocido; quedó confirmada la presencia de la región 18q21 por FISH. El FISH de los patrones previamente estudiados resultó negativo.

Tras los estudios realizados en médula ósea en julio de 2021, el paciente fue diagnosticado de un síndrome mielodisplásico con citopenia refractaria displásica multilínea (SMD-CRDM). Posteriormente en agosto, se encontró un incremento de blastos eritroides aberrantes, hasta un 6%, determinados por inmunofenotipificación. Por ello se solicitó una reevaluación para descartar una posible LMA frente a SMD-EB. En septiembre se realiza un nuevo aspirado de médula ósea para estudio de citogenética, encontrándose en 9 de las 28 células en metafase analizadas la posible translocación 5;22 unida a la posible adición de material genético desconocido en el cromosoma 18:

46,XY,t(5;22)(q14,q12)?,add(18)(p1)?[9]/ 46,XY[19], apreciándose el avance de la línea celular patológica. Se repitió el estudio por FISH con las sondas previamente utilizadas, resultando de nuevo negativo en todas ellas.

El paciente reevaluado quedó diagnosticado de SMD tipo AREB-1 (anemia refractaria exceso de blastos), fue tratado con azacitidina y concentrado de plaquetas debido a que la

trombopenia descendió a 12.000/ $\mu$ l. Finalmente falleció en mayo de 2022.

**Discusión:** A pesar del desarrollo de las técnicas de biología molecular como arrays o técnicas NGS, etc. la Citogenética convencional sigue cumpliendo un papel importante en el estudio de las neoplasias hematológicas tanto al diagnóstico, seguimiento y valor pronóstico.

#### Bibliografía:

1. Pang WW, Pluvineau JV, Price EA, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110:3011.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.

139

### TRASTORNOS RELACIONADOS AL GEN *FMR1*

G. Mugertza Berastegi, C. Ponga Palacio, I. Naharro Villafañe, S. Bilbao De La Vega, I. Roda Martínez, M. Merino Magro, I. Ajuria Morentin, E. Urrechaga Igartua.

*Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.*

**Introducción:** Los trastornos relacionados al gen *FMR1* se diferencian según el número de repeticiones de los tripletes CGG en el 5'UTR del gen *FMR1* en el cromosoma X (Xq27.3). Ése número de repeticiones hará que el paciente manifieste un trastorno u otro.

Por ello, el estado de este gen se clasifica según el número de repeticiones CGG en:

- Normal: 650 repeticiones CGG
- Premutado: 55-200 repeticiones CGG
- Expansión completa: >200 repeticiones CGG

El rango entre 50-55 repeticiones estaría en la zona gris (alelos intermedios).

**Exposición del caso:** Este es un caso de un niño de 13 años, que físicamente muestra una cabeza grande, orejas, mentón y frente prominentes, articulaciones flexibles y pie plano. Tartamudea algo al hablar.

Se deriva a genética donde se decide realizar el estudio de X-frágil.

Dado que es una patología conocida, en el laboratorio se realiza un análisis dirigido para detectar la variante que se busca. Mediante la técnica de TP-PCR (triplet repeat primed-PCR) se amplifican secuencias de ADN portadoras de repeticiones de trinucleótidos. La detección de la expansión por PCR puede ser algo problemática en individuos heterocigotos pero permite detectar y localizar las interrupciones AGG.

Los resultados del estudio mostraron una expansión completa del triplete CGG del gen *FMR1* (>200 repeticiones CGG), lo cual da lugar al síndrome de X-frágil. Los hombres afectados, presentan retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual. También existen características físicas y de comportamiento descritas.

**Discusión:** Como se ha comentado anteriormente, con la técnica TP-PCR se pueden localizar las interrupciones AGG (Genotipado de repeticiones del trinucleótido AGG). Esto tiene su importancia porque, en alelos estables y normales, la región CGG es interrumpida por el triplete AGG cada 9/10 repeticiones de CGG. Por ello, en individuos

afectados por estas variantes patológicas, se debería de relizar el genotipado de AGG para determinar el número y la localización de las interrupciones de los trinucleótidos AGG entre las repeticiones CGG. Se sabe que el número y la posición de las repeticiones de trinucleótidos AGG son importantes en la estabilidad general de la secuencia de repeticiones de CGG. La presencia de interrupciones AGG se ha vinculado con la disminución del riesgo en la transmisión de la expansión completa en rangos de repetición CGG por debajo de 100. Esto podría ayudar a predecir el riesgo de expansión en premutaciones con menos de 100 repeticiones.

Con vista a ofrecer consejo genético, se debe saber que la estabilidad de los alelos con menos de 90 repeticiones está muy influenciada por el número de interrupciones AGG dentro de la secuencia de repetición CGG, tanto para el riesgo de cambio de tamaño en alelos intermedios y premutaciones pequeñas, como para la expansión a una expansión completa en alelos de premutación mayores de 60 repeticiones aproximadamente. Esta información se debe utilizar cuando sea apropiada para aconsejar a las familias sobre el riesgo de expansión.

Para alelos de premutaciones intermedias y pequeñas en mujeres heterocigotas, el genotipado de trinucleótidos AGG sería útil para evaluar el riesgo de expansión del alelo tras la transmisión.

## 140

### UTILIDAD DEL INFINIUM GLOBAL DIVERSITY ARRAY EN PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS EN LA CLÍNICA

B. Beteré Cubillo<sup>1</sup>, S. Salvador Martín<sup>2</sup>, P. Zapata Cobo<sup>2</sup>, A. González Neira<sup>2</sup>, A. Blanco Hernández<sup>1</sup>, M. Sanjurjo Saez<sup>2</sup>, L.A. López Fernández<sup>2</sup>, X. García González<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Príncipe de Asturias, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

**Introducción:** El análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que afectan a la actividad de enzimas metabolizadoras de fármacos se ha convertido en una herramienta de la medicina de precisión para prescribir el tratamiento más eficaz y evitar reacciones adversas.

Existen distintas técnicas de genotipado tradicionales, entre las que se encuentran la PCR a tiempo real con sondas Taqman®(rtPCR) o SNaPshot. Recientemente, se han desarrollado arrays con capacidad de analizar millones de variantes a la vez, pero es necesario saber si pueden ser útiles en clínica.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia de los resultados emitidos por el laboratorio de farmacogenética mediante rtPCR con sondas Taqman® y SNaPshot con los resultados ofrecidos por el Infinium Global Diversity Array PGx de Illumina®.

**Material y métodos:** Se realizó la extracción de DNA de muestras de sangre de 23 pacientes mediante el extractor Maxwell® de ThermoFisher.

A continuación, se llevó a cabo el genotipado de los alelos más frecuentes mediante SNaPshot (CYP2D6) y rtPCR con sondas Taqman® (resto) (Tabla 1), según las instrucciones técnicas del laboratorio de Farmacogenética.

Tabla 1.

GEN	ALELOS
DPYD	*2A, c.1679T>G, *13, HapB3
CYP2C19	*2, *3, *17
TPMT	*2, *3, *3A, *3B, *3C
NUDT15	*2, *3
CYP2D6	*2, *3, *4, *6, *7, *9 *10, *17, *29, *35, *39, *41
CYP2C9	*2, *3
UGT1A1	*28, *80
HLA-B	*57:01
IL-28	rs12979860
CYP3A5	*3
OPRM1	rs1799971

Se realizó el Infinium Global Diversity Array PGx de Illumina® en el Centro Nacional de Genotipado, que permite la detección de más de 4 millones de variantes genéticas, estando enriquecido con más 6000 variantes de bases de datos de farmacogenética mundialmente reconocidas como PharmGKB, CPIC, PharmVar y ClinVar.

Por último, se compararon los resultados obtenidos por ambos métodos.

**Resultados:** No se encontraron discrepancias en el genotipo que asigna Illumina frente al que se asigna mediante genotipado habitual en los genes *CYP2C19*, *DPYD*, *TPMT*, *UGT1A1*, *CYP2C9*, *NUDT15* y *HLA-B*.

Por otro lado, Infinium Global Diversity Array PGx no aporta resultados del genotipo de *OPRM1*.

Sí que existen discrepancias en el genotipo asignado a *CYP2D6* y *CYP3A5*.

Por los resultados obtenidos en *CYP2D6* se puede observar que Illumina no es capaz de detectar el alelo \*35 y el alelo \*41 lo confunde con el alelo \*2, lo que puede llevar a recomendaciones erróneas de administración de fármacos. De la misma manera, no es capaz de calcular el número de copias del gen, lo que impide identificar a individuos con fenotipo ultrarrápido.

Con los resultados obtenidos en el genotipado de *CYP3A5* se puede observar que el alelo \*6 no es detectado mediante RT-PCR por sondas Taqman ya que esta variante no está incluida en la cartera de servicios del laboratorio.

**Conclusión:** Los arrays para el genotipado de SNPs asociados a farmacogenética son una herramienta útil y con resultados similares a los ofrecidos por técnicas habituales en la mayoría de los SNPs evaluados en el laboratorio. Sin embargo, se obtienen resultados erróneos para el genotipado de un gen clave en farmacogenética como el *CYP2D6*.

#### Bibliografía:

- Schork, N. J. (2015). Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*, 520(7549), 609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>



141

### UTILIDAD DEL USO DE PANELES DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE PACIENTES CON SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

I. De Juan Jiménez<sup>1</sup>, M. Llop García<sup>1</sup>, S. Palanca Suela<sup>1</sup>, E. Barragan González<sup>1</sup>, A. Aranda Rodríguez<sup>1</sup>, J.V. Gil Ortí<sup>1</sup>, B. Laiz Marro<sup>1</sup>, S. Castán Cameo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; <sup>2</sup>Direcció General de Salut Pública i Addiccions. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Valencia.

**Introducción y Objetivos:** Las mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*) son las más frecuentemente asociadas al síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH), aunque solamente se detectan en un 15% de estas familias. Con el paso del tiempo se han ido describiendo otros genes de penetrancia moderada asociados al CMOH. Gracias al desarrollo tecnológico con la secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS), se ha podido abordar el estudio de los mismos con el objetivo de mejorar el rendimiento en el diagnóstico genético del CMOH y avanzar hacia una medicina más personalizada.

Vamos a describir nuestra experiencia en el caso de pacientes con CMOH.

**Material y método:** Se ha procesado el panel de cáncer hereditario por NGS, desde 2018 hasta abril de 2023, en una serie de 3714 pacientes con CMOH enviados a través de las unidades de consejo genético (UCG).

Desde el PCGCCV, se ha diseñado un panel multigénico que incluye 40 genes implicados en el riesgo de desarrollar cáncer hereditario. Se ha empleado un panel *Ampliseq White Globe* que incluye el rastreo completo de la región exónica e intrónica colindante de estos genes. Secuenciación en un S5 mediante la tecnología *Ion Torrent*. En función del síndrome hereditario del paciente se analizará un subgrupo de genes. En el caso del síndrome de CMOH se analizan: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *BRIP1*, *MLH1*, *MHS2*, *MSH6*, *RAD51C*, *RAD51D*, *EPCAM* y bajo solicitud *PTEN*, *STK11*, *TP53*, *NF1* y *CDH1*.

**Resultados:** La implementación de la NGS ha permitido aumentar el número de genes estudiados, de dos genes (*BRCA1/2*) a 20 genes, con un coste similar. Además, ha permitido disminuir el tiempo de respuesta de los resultados, de 15 semanas en 2010 a 15-20 días que se tarda de media actualmente.

El número de casos analizados cada año ha sufrido un incremento desde que se comenzó este cribado en el año 2005. El porcentaje de positividad también ha sufrido un aumento del 12-15% cuando se testaba *BRCA1/2* al 20% gracias a la incorporación del uso de paneles de NGS.

En la serie analizada se ha identificado alteraciones clínicamente relevantes en 717 pacientes (19.3%); el 58% se han detectado en *BRCA1/2* (419) y el 42% restante (298) en otros genes como son: *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *CDH1*, *MLH1*, *MSH6*, *MUTYH*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C* y *TP53*, siendo los genes más recurrentes, después de *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1*, *RAD51C* y *TP53*.

**Conclusiones:** La implementación de la NGS ha permitido abordar el estudio de un mayor número de genes a los pacientes con CMOH, disminuyendo el tiempo de respuesta y el coste. El 42% de las variantes se identificaron

en genes distintos de *BRCA1/2*, justificando el beneficio del panel de múltiples genes.

El empleo de estos paneles de NGS ha permitido identificar la causa genética de la enfermedad a un 8% más de las pacientes, beneficiándolas tanto a ellas como a sus familiares de programas de cribado y detección precoz en las UCG e incluso en la toma de decisiones sobre medidas profilácticas y reproductivas.

142

### VALIDACIÓN Y PUESTA A PUNTO DE LA DETECCIÓN DE LA SOBREENPRESIÓN DE *CRLF2* EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Á. Martínez Ortega, C. Venegas Mascaró, V. Galán Gómez, E. Izquierdo Delgado, A. De Pablo Olaiz, G. Pérez Nuño, B. Sufrate Vergara, A. Escudero López.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** La leucemia aguda linfoblástica Philadelphia like (LLA Ph-like), es un tipo de leucemia de muy mal pronóstico que presenta un perfil de expresión génica similar a la conocida LLA positiva para el cromosoma Philadelphia, pero carece del reordenamiento típico *BCR-ABL1*. Las alteraciones genéticas que caracterizan la LLA Ph-like son muy heterogéneas y activan en más del 90% de los casos vías de señalización de kinasas, entre las que se incluye la sobreexpresión del gen *CRLF2*, causada por reordenamientos que afectan a dicho gen. La identificación de pacientes con LLA Ph-like supone un reto a día de hoy, pero su detección es clave para mejorar el diagnóstico y manejo clínico de los pacientes.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es la validación y puesta a punto de una PCR cuantitativa (qPCR) de diseño propio para la detección de sobreexpresión del gen *CRLF2* en pacientes pediátricos con sospecha de LLA Ph-like.

**Materiales y métodos:** Se emplearon muestras de médula ósea (MO) y de sangre periférica (SP) de 83 pacientes diagnosticados de LLA-B y 40 controles sanos o en remisión. Se llevó a cabo la extracción de RNA (kit RNeasy minikit), síntesis de cDNA (kit Invitrogen) y qPCR empleando una sonda y primers específicos para el gen *CRLF2* y el equipo LightCycler 480 (Roche Diagnostics). Como gen control se empleó *ABL*<sup>[1]</sup>. El análisis de los datos obtenidos se llevó a cabo mediante el método comparativo  $\Delta\Delta C_t$ <sup>[2]</sup>. Los datos fueron analizados estadísticamente con el programa Sigmaplot, aplicando el test no paramétrico U Mann Whitney.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron que no había diferencias significativas en la expresión de *CRLF2* de sangre y médula ósea de pacientes sanos y en remisión ( $P=0,223$ ). A partir de estos resultados, se unificaron y se normalizaron los valores de médula ósea y sangre, y se calculó la expresión relativa de *CRLF2* en los pacientes de LLA con respecto a las muestras control. Se estimó un punto de corte, tomando como límite el valor más alto de expresión de las muestras control<sup>[3]</sup>, estableciéndose en 600%. En un 18% (15/83) de los pacientes de LLA incluidos en el estudio, se observó sobreexpresión de *CRLF2*. En todos se identificó el mecanismo genético subyacente causante de dicha sobreexpresión, entre los que se incluía reordenamientos del gen *CRLF2* (confirmando el diagnóstico de LLA Ph-like)

o alteraciones en el número de copias del mismo gen debido a un cariotipo hiperdiploide.

**Conclusiones:** La puesta a punto y validación de una qPCR de diseño propio para la detección de sobreexpresión del gen *CRLF2* es factible y mejora el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la LLA Ph-like.

#### Bibliografía:

1. Gabert J. et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2318-57. doi:
2. Schmittgen TD, et al. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc*. 2008;3(6):1101-8. doi: 10.1038/nprot.2008.73. PMID: 18546601.
3. Cilloni D, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5195-201. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4865. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19752335.

### 143

#### VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO MÁS DELECCIÓN PROBABLEMENTE PATOGENICA EN EL GEN *CC2D2A* EN HETEROCIGOSIS COMPUESTA: ETIOLOGÍA DE ARTROGRIPOSIS CONGÉNITA

C. Abadía Molina<sup>1</sup>, N. Goñi Ros<sup>1</sup>, S. Izquierdo Álvarez<sup>1</sup>, J.C. Sánchez Torres<sup>1</sup>, M. Santamaría González<sup>1</sup>, R. González Tarancón<sup>1</sup>, J.L. López Pisón<sup>1</sup>, P. Abenia Uson<sup>1</sup>, M. García-Hoyos<sup>2</sup>, S. Álvarez De Andrés<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza;  
<sup>2</sup>NIMGenetics, Madrid.

**Introducción:** La presencia de variantes en el gen *CC2D2A* se asocia, con un patrón de herencia autosómico recesivo (AR), al síndrome de Joubert tipo 9 (MIM#612285), al síndrome de Meckel tipo 6 (MIM#612284) y al síndrome de COACH tipo 2 (MIM#619111). Se han identificado pacientes con síndrome de Joubert que presentan contracturas y/o displasia cortical (PMID: 22331178). El síndrome de Joubert (SJ) es una ciliopatía AR caracterizada por hipotonía, ataxia, retraso en el desarrollo, movimientos oculares anormales y control respiratorio anormal. Las características variables incluyen distrofia retiniana, enfermedad renal y convulsiones. Las imágenes cerebrales muestran hipoplasia del vermis cerebeloso, signo del diente molar, y ocasionalmente, ventriculomegalia del cuarto ventrículo.

Presentamos el caso de una paciente portadora de variante de significado clínico incierto (VSI) junto con delección probablemente patogénica en el gen *CC2D2A*, detectada por cribado de CNVs, en el exoma a tríos y confirmada con aCGH de 1Mb en heterocigosis compuesta con patrón de herencia AR.

**Exposición del caso:** Niña de 11 años, séptima hija de padres sanos no consanguíneos, procedencia Gambia, con artrogriposis congénita, y parálisis braquial izquierda, con mejoría tras rehabilitación. Presenta displasia cortical frontoparietal opercular derecha y epilepsia parcial

sintomática.

Se realizó en 2018 estudio de exoma dirigido a 5 genes asociados a artrogriposis (*TPM2*, *MYBPC1*, *MYH3*, *TNNI2*, *TNNI3*), sin hallazgos relevantes. Posteriormente en 2022 realizó exoma a tríos detectándose en homocigosis una VSI c.3046G>A; p.(Glu1016Lys); *missense*, en el exón 25 del gen *CC2D2A*, heredada vía materna (madre portadora en heterocigosis) ya documentada previamente en la literatura. Asimismo, mediante cribado de CNVs, en este mismo gen se detectó una posible delección de origen paterno (probablemente patogénica) de los exones 8-29 que implicaría a la misma región donde ha sido detectada la VSI. La presencia de la CNV identificada en *CC2D2A* en el probando y en el padre, se confirmó tras validación mediante array-CGH 1Mb (delección, CNV de aproximadamente 60Kb, en las citobandas 4p15.32, chr4:15510666\_15569465, que contiene el gen OMIM (\*612013) *CC2D2A*).

**Discusión:** La variante identificada c.3046G>A es una variante de pérdida de sentido que codifica una proteína anómala en la que se ha sustituido el aminoácido 1016 ácido glutámico por lisina. Esta variante es considerada VSI, pero la delección de los exones 8 al 29 que implicaría a la misma región, se considera una variante probablemente patogénica.

La validación mediante array CGH 1M de la CNV identificada en el gen *CC2D2A* en el probando y el padre confirma que cada variante ha sido heredada de cada uno de los progenitores, por ello, la SNV en el probando se encuentra en hemocigosis en lugar de en homocigosis, y apoyaría la relación causal con el fenotipo de la paciente, con patrón de herencia AR.

Es clave la relevancia de la validación del hallazgo del cribado de CNVs en NGS mediante aCGH, y la rentabilidad diagnóstica de combinar el exoma a tríos con el aCGH en el caso de que se detecte sólo una variante en un gen con patrón de herencia AR o la variante junto con una CNV.

#### Bibliografía:

- Juric-Sekhar G, Adkins J, Doherty D, et al. Joubert syndrome: brain and spinal cord malformations in genotyped cases and implications for neurodevelopmental functions of primary cilia. *Acta Neuropathol*. 2012;123(5):695-709.
- Harion M, Qebibo L, Riquet A, et al. New insights into *CC2D2A*-related Joubert syndrome. *J Med Genet*. 2022; jmedgenet-2022-108754.
- Radha Rama Devi A, Naushad SM, Lingappa L. Clinical and Molecular Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. *Pediatr Neurol*. 2020;106:43-49.

### 144

#### VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENICA EN HOMOCIGOSIS EN GEN *WNT10A*: ETIOLOGÍA DE AGENESIA DENTARIA Y DE UÑAS EN MUJER DE 15 AÑOS

C. Abadía Molina, N. Goñi Ros, S. Izquierdo Álvarez, A. Rodríguez Valle, M.D. Miramar Gallar, R. González Tarancón, P. Huici, L. Rello Varas.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** La presencia de variantes en el gen *WNT10A* se asocia con un patrón de herencia tanto

autosómico dominante con penetrancia incompleta, como autosómico recesivo a la agenesia dental selectiva tipo 4 (MIM#150400); y con un patrón de herencia autosómico recesivo a la displasia odonto-ónicodérmica (MIM#257980) y al síndrome de Schöpf-Schulz-Passarge (MIM#224750). La displasia odonto-ónicodérmica es una forma de displasia ectodérmica caracterizada por hiperqueratosis e hiperhidrosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies, manchas atróficas malares, hipodoncia, dientes cónicos, oncodisplasia y cabello seco y escaso. El síndrome de Schöpf-Schulz-Passarge (SSSP) es una displasia ectodérmica caracterizada por múltiples hidrocistomas apocrinos en los párpados, queratodermia palmoplantar, hipotricosis, hipodoncia y distrofia de las uñas.

Presentamos el caso de niña de 15 años con hipoplasia dentaria (14 piezas) y agenesia uñas con presencia de variante en homocigosis en el gen *WNT10A*, sin existir consanguinidad en progenitores.

**Exposición del caso:** Mujer de 15 años, hija de padres sanos no consanguíneos, en estudio por agenesia dentaria y de uñas en pies y manos remitida para estudio genético ante sospecha de displasia ectodérmica tipo 3. Se había realizado previamente estudio genético en 2016 de secuenciación Sanger y MLPA del gen *EDAR* sin hallazgos relevantes. Actualmente presenta dentición caduca parcial erupcionada (dientes cónicos), clase II, hipoplasia mandibular. Eccemas en pliegues e hipertrichosis en brazos por tratamiento con minoxidil. Como otros antecedentes personales destaca reflujo gastroesofágico, aura migrañosa (Hemianopsia), potenciales evocados alterados.

Se realizó un estudio de secuenciación masiva del exoma humano, con objeto de identificar las variantes genómicas en los 64 genes seleccionados asociados a Displasias Ectodérmicas. Los resultados revelaron que la paciente era portadora en homocigosis, de la variante probablemente patogénica c.682T>A; p.(Phe228Ile); *missense* en el exón 3 del gen *WNT10A*. El resultado de segregación de la variante en los progenitores confirmó la presencia de la misma, en heterocigosis, en cada uno de ellos.

**Discusión:** La variante identificada en la paciente es una variante de cambio de sentido, que origina una proteína anómala en la que se ha sustituido el aminoácido 228 fenilalanina por isoleucina este cambio afecta a una región de la proteína altamente conservada. La variante esta descrita en ClinVar (Variation ID: 4462) mayoritariamente como una variante patogénica. Es una de las variantes patogénicas más comunes reportadas en este gen en individuos con oligodoncia aislada o con otras características de displasia ectodérmica, habiendo sido descrita tanto en homocigosis como en heterocigosis compuesta con una segunda variante patogénica. Adicionalmente, el análisis *in silico* con todos los programas de predicción utilizados (8/8) y el valor REVEL (0,863) son compatibles con que la variante sea deletérea. Según criterios de la ACMG, esta variante se clasifica como una probablemente patogénica al cumplir PP1, PM3, PP3. Este resultado apoyaría el contexto clínico de la paciente.

Cabe destacar que la frecuencia poblacional de aparición de esta variante es 0.014 (gnomAD) siendo peculiar la presencia de la misma variante en ambos progenitores siendo no consanguíneos.

#### Bibliografía:

- García-Martínez VE, Galiana-Vallés, Zomeño-Alcalá O, et al. Dental Phenotype with Minor Ectodermal Symptoms Suggestive of *WNT10A* Deficiency. *Children* (Basel). 2023;10(2):356.

- Pasady SR, Haseley A, Irfan M. *WNT10A* Mutation Causes Ectodermal Dysplasia in a Patient Mosaic for Turner Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(6):57-58
- Martínez-Romero MC, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, et al. EDA, EDAR, EDARADD and *WNT10A* allelic variants in patients with ectodermal derivative impairment in the Spanish population. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):281.

## 145

### VARIANTES GENOTÍPICAS DE ALFA-1-ANTITRIPSINA (AAT): CONCENTRACIÓN DE AAT Y CLÍNICA ASOCIADA

R. Ferrer Pérez, M. Costa Pallaruelo, A. Mansilla Usero, V. Orantes Gallego, A. Antonijuan Pares, J. Mora Bruges.

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Introducción:** La alfa-1-antitripsina (AAT) es una glicoproteína inhibidora de enzimas proteolíticas, codificada por el gen *SERPINA1*. Su déficit se relaciona con el desarrollo temprano de enfisema pulmonar y hepatopatía. La mayor parte de la población presenta dos copias del alelo M, pero existen alelos deficientes relacionados con el déficit o producción alterada de AAT. Los más frecuentes son el alelo S, en el que se produce un cambio de ácido glutámico por valina en el codón 288 del exón 3 y el alelo Z, que ocasiona un cambio de ácido glutámico por lisina en el codón 366 en el exón 5. En consecuencia, la mayoría de genotipos existentes son combinaciones de M, S y Z (MM, MS, SS, MZ, SZ y ZZ). De acuerdo con la literatura, los genotipos SZ y ZZ se asocian con patología hepática y respiratoria de mayor gravedad.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es analizar las variantes genotípicas de la alfa-1-antitripsina y su relación con la concentración de AAT, así como con el tipo de clínica que presentan los pacientes estudiados en nuestro centro.

**Material y método:** Se incluyeron 166 pacientes consecutivos durante el periodo comprendido entre noviembre del año 2000 y julio del año 2022 (67 mujeres y 99 hombres, con una edad media de 33 años) a los cuales se les solicitó el genotipo de AAT. Los pacientes se clasificaron según el genotipo y según la clínica presentada (respiratoria, hepática u otros tipos de clínica).

- Cuantificación de AAT: determinación mediante un método inmunoturbidimétrico automatizado (Alinity c, Abbott).
- Detección de las variantes genéticas S y Z: extracción del material genético mediante el kit QIAamp DNA Blood (QIAGEN), PCR para la amplificación de los exones 3 y 5, visualización de los fragmentos amplificados en el sistema Qiaxcel y secuenciación de los exones. Se obtiene un cromatograma que se compara con la secuencia de referencia.

**Resultado:** Las medias de concentración de AAT en los diferentes genotipos fueron: MM 1,11 g/L, MS 1,01 g/L, SS 0,81 g/L, MZ 0,84 g/L, SZ 0,70 g/L, ZZ 0,46 g/L. Se compararon las concentraciones de AAT mediante un ANOVA. Las diferencias fueron significativas ( $p > 0.002$ ). Por otro lado, se analizó la relación entre el genotipo y la clínica presentada mediante una prueba del  $\chi^2$ . El nivel de significación resultó aceptable ( $p = 0.006$ ).

GENOTIPO		MM	MS	SS	MZ	SZ	ZZ	Total
CLÍNICA	Respiratoria	13	6	6	6	3	5	39
		21.7%	15.0%	60.0%	15.0%	30.0%	83.3%	23.5%
	Hepática	28	21	4	22	4	1	80
		46.7%	52.5%	40.0%	55.0%	40.0%	16.7%	48.2%
	Otros	19	13	0	12	3	0	47
		31.7%	32.5%	0.0%	30.0%	30.0%	0.0%	28.3%
Total	60	40	10	40	10	6	166	
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

**Conclusiones:** Se observan diferencias en las concentraciones de AAT según la variante genotípica que presenta el paciente.

En los pacientes estudiados se aprecia una asociación aceptable entre la variante genotípica y la clínica asociada. Sería necesario ampliar la cohorte de pacientes, especialmente aquellos con genotipo ZZ, para obtener resultados más representativos.

**Bibliografía:**

- Blanco I. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PI\*S y PI\*Z): prevalencia estimada y número de sujetos calculados para cada fenotipo. Med Clin (Barc). 2004 Dec 4;123(20):761-5.

## PATOLOGÍA REPRODUCTIVA Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

146

### ¿ES MEJOR TRANSFERIR O DIFERIR EN LAS TRANSFERENCIAS DE EMBRIÓN ÚNICO?

M. Molina Romero, M.C. Gonzalvo López, A. Clavero Gilabert, N. Morales Rincón, R. Morilla Domínguez, M. Marín Verdugo, A. Martín Jiménez, J.A. Castilla Alcalá.

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*

**Introducción:** La estrategia freeze-all consiste en la criopreservación de todos los embriones viables de un ciclo para transferirlos posteriormente en ciclos subsiguientes de criotransferencia, evitando así la transferencia en fresco. Las tasas de gestación son equiparables a las de la estrategia convencional según algunos estudios, sin embargo, no existen hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados que comparen ambas estrategias de transferencia en transferencia de embrión único (eSET) y día 3.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la transferencia diferida en un programa de eSET con transferencia en día 3, en términos de tasa de gestación y nacido vivo, así como analizar los resultados de laboratorio y perinatales.

**Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado prospectivo a dos brazos en paralelo no ciego, con parejas de buen pronóstico reproductivo candidatas a FIV/ICSI. Se han aleatorizado 144 parejas (excluyendo 25 por diversas causas) en:

-Grupo experimental (n=61): No se realiza transferencia en fresco, el embrión de mejor calidad se criopreserva. Criotransferencia electiva posterior.

-Grupo control (n=58): Transferencia en fresco del embrión de mejor calidad.

Se evaluaron variables clínicas, de laboratorio, tasas de gestación, aborto y nacido vivo. Para comparar las variables cuantitativas entre grupos se utiliza el test paramétrico t-student y no paramétrico U Mann-Whitney, y el test de la Chi-cuadrado o el exacto de Fisher para las variables cualitativas.

**Resultados:** Se observaron diferencias significativas en los niveles de estradiol, los niveles séricos de AMH y el número de ovocitos recogidos por punción entre grupos. Para igualar estas diferencias, se realizó un subanálisis eliminando del grupo experimental aquellas pacientes (n=13) que tuvieron más de 19 ovocitos (número máximo de ovocitos en grupo control). Tras el subanálisis, no se observaron diferencias significativas en estas variables. Tampoco se observaron diferencias significativas en los embriones obtenidos por punción entre ambos grupos ni en la calidad embrionaria.

No hubo diferencias significativas para la tasa de gestación clínica en la primera transferencia embrionaria (TE) (33,33% vs 27,59%, p=0,521), para la tasa de gestación acumulada (33,33% vs 29,90%, p=0,620), para la tasa de aborto en la primera TE (12,50% vs 0%; p=0,484) ni para la tasa de aborto acumulada (7,14% vs 10,34%; p=1).

No encontramos diferencias en la tasa de nacido vivo en la primera TE (31,25% vs 29,31%, p=0,829) ni en la acumulada (34,52% vs 29,90%, p=0,506). En relación con el peso de los nacidos vivos, no se observaron diferencias significativas ni tras la primera TE (3116,33 ± 666,57 vs

3034,70 ± 523,57; p=0,3876) ni en la acumulada (3300 ± 660 vs 3110 ± 620). Tampoco se observaron diferencias en las complicaciones del recién nacido.

**Conclusión:** Nuestro ensayo clínico aleatorizado no encuentra beneficio en el uso de la estrategia de transferencia diferida en parejas de buen pronóstico. Sin embargo, sería necesario el análisis del subgrupo de pacientes con hiperrespuesta a la estimulación para evaluar la eficacia en este grupo concreto de pacientes, así como realizar subgrupos según variables que influyen en los resultados de la técnica. Para todo ello sería necesario un tamaño muestral mayor.

#### Bibliografía:

- Maheshwari A, Bell JL, Bhide P, Brison D, Child T, Chong HY, Cheong Y, Cole C, Coomarasamy A, Cutting R, Hardy P, Hamoda H, Juszczak E, Khalaf Y, Kurinczuk JJ, Lavery S, Linsell L, Macklon N, Mathur R, Pundir J, Raine-Fenning N, Rajkohwa M, Scotland G, Stanbury K, Troup S, Bhattacharya S. Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). *Hum Reprod.* 2022 Mar 1;37(3):476-487. doi: 10.1093/humrep/deab279.
- Bosdou JK, Venetis CA, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2019 Mar 1;34(3):491-505.

147

### ¿ES ÚTIL EL USO DE LA HEMOGLOBINA FETAL EN EL CRIBADO PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE PARA EVALUAR EL RIESGO DE PREECLAMPSIA?

M. Ormazabal Monterrubio, R.J. García Martínez, M. Ortiz Espejo, G. Velasco De Cos, R.A. Arrieta, P. Romaris Villanueva.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** La preeclampsia es un trastorno del embarazo que se caracteriza por presentar hipertensión, proteinuria o daño en órganos diana después de la semana 20 de gestación en una mujer previamente normotensa. Afecta entre el 5% - 7% de todas las embarazadas, y es responsable de más de 70000 muertes maternas y 500000 fetales en todo el mundo cada año.

La causa exacta de la preeclampsia sigue siendo desconocida. Entre las anomalías fisiopatológicas se incluye la alteración del flujo uteroplacentario, provocando un flujo de alta resistencia. Esto produce estrés oxidativo dañando la barrera sangre – placenta. Lo que conlleva a la aparición de diferentes componentes en la circulación materna, como la hemoglobina fetal (HbF) libre de células.

La HbF es la principal hemoglobina en los glóbulos rojos fetales durante la gestación, y constituye del 60 al 80% de la hemoglobina total en el recién nacido a término. En los próximos meses estos niveles disminuyen, encontrando en los adultos trazas de HbF.

La sobreproducción de HbF en la placenta preeclámpsica se ha descrito recientemente como un nuevo factor etiológico de la preeclampsia.

**Objetivos:** Evaluar el uso de la HbF materna como indicador de riesgo, para el diagnóstico de preeclampsia durante el cribado prenatal del primer trimestre de embarazo.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron 54 pacientes mujeres que se sometieron al cribado prenatal, de las cuales 28 tuvieron un embarazo eutócico y 26 fueron diagnosticadas de preeclampsia. En la misma solicitud se realizó el estudio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) mediante el analizador automatizado HA-8180T de Menarini Diagnostics® que determina, a la vez y de manera secundaria, los niveles de HbF. Este analizador se basa en la tecnología HPLC de intercambio catiónico en fase inversa.

Este estudio se ha realizado con el programa informático IBM SPSS Statistics versión 20.0.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

**Resultados:** En primer lugar, estudiamos si nuestros parámetros siguen la normalidad mediante Kolmogorov-Smirnova concluyendo en no paramétricos. En segundo lugar, evaluamos si existen diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de preeclampsia y los que no mediante la prueba U de Mann Whitney (tabla 1). Existe una diferencia significativa en las pacientes que tienen un peso mayor y una hemoglobina fetal elevada (Tabla 1).

	Diagnóstico	N	Media	Desviación típ.	Prueba de Mann-Whitney (Sig. Asintót (bilateral))
HbF	No preeclampsia	28	0,29	0,088	0.028
	Preeclampsia	25	0,47	0,235	
Peso	No preeclampsia	28	64,29	12,824	0.004
	Preeclampsia	25	75,84	26,577	

**Conclusión:** En base a los resultados obtenidos, sería interesante realizar un estudio con mayor número de pacientes para poder considerar los niveles de HbF en mujeres embarazadas como un posible factor de riesgo de padecer preeclampsia durante el embarazo. Al igual que se conocen otros factores de riesgo como la obesidad, la edad materna avanzada, la hipertensión crónica, la enfermedad renal crónica, el síndrome antifosfolípido, la diabetes, la trombofilia y el primer embarazo entre otros.

#### Bibliografía:

- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Jan 3;126(1):e8. PMID: 30920918.
- Anderson UD, Gram M, Ranstam J, Thilaganathan B, Kerström B, Hansson SR. Fetal hemoglobin,  $\alpha$ 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Apr;6(2):103-9. doi: 10.1016/j.preghy.2016.02.003. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27155336.

148

## ADN FETAL CIRCULANTE (CFDNA) EN SANGRE MATERNA EN EL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS. ESTUDIO SOBRE EFECTIVIDAD EN GESTACIONES GEMELARES

R. Navarro Badal<sup>1</sup>, A. Madurga Hernández<sup>1</sup>, A. Arbiol Roca<sup>1</sup>, C. Fernández Prendes<sup>2</sup>, J. Ramis Fossas<sup>3</sup>, C. Cea Arestin<sup>3</sup>, M. Sabaté Pinyol<sup>4</sup>, A. Esquerda Serrano<sup>5</sup>, M. Alsius Sunyer<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat;

<sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona;

<sup>3</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona;

<sup>4</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona;

<sup>5</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida;

<sup>6</sup>Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

**Introducción:** El ADN fetal circulante en sangre materna (cfDNA) forma parte de los programas de diagnóstico prenatal de aneuploidías. Sin embargo, la implantación ofreció dudas sobre su efectividad en las gestaciones gemelares.

**Objetivo:** Evaluar los resultados en gestaciones gemelares, de la aplicación del protocolo de cribado de aneuploidías con la incorporación del cfDNA durante 2 años (2021-2022) valorando la tasa de detección obtenida y la disminución de pruebas invasivas realizadas.

**Materiales y métodos:** Se realiza un estudio multicéntrico retrospectivo (6 laboratorios) partiendo de una base de datos común de gestaciones múltiples (años 2021 y 2022).

Protocolo: Beta-hCG libre, Proteína A plasmática asociada a la gestación, Translucencia nucal y cfDNA. Instrumentación: Cobas801/E170-SSdwLab6, Roche® y VeriSeq NIPT,Illumina®. Se consideran 4 niveles de Índice de riesgo (IR): Muy Alto (>1:10), Alto (1:10-1:250), Intermedio (1:251-1:1100) y Bajo (<1:1100). Para el riesgo muy alto se recomienda realizar una prueba invasiva, para el alto es opcional el estudio del cfDNA o una prueba invasiva, para

el intermedio se analiza el cfDNA y para el IR bajo no se realiza seguimiento.

**Resultados:** Se estudian 641 gestaciones gemelares de un total de 37090 (1,7%) embarazos; un 27% son monocoriales, 68% bicoriales y un 5% no informadas. El 6,9% proceden de fecundación in vitro. El promedio de edad de las gestantes es de 33,4 años, rango 19-47.

En 564 gestaciones el IR es bajo (88,0%), 52 intermedio (8,1%), 19 alto (3,0%) y 6 muy alto (0,9%).

Posteriormente, se realizan 51 análisis de cfDNA y 16 pruebas invasivas, representando respectivamente un 7,96% y un 2,50% del total de gestaciones gemelares. Con el protocolo antiguo (punto de corte único 1:250) se habrían realizado 25 pruebas invasivas (3,9%), por lo tanto, con el protocolo actual la disminución es del 36%.

Resultados de la patología detectada: (ver tabla).

No se informa ningún falso negativo (aneuploidía no detectada) ni ningún falso positivo de cfDNA ya que todos se confirman también positivos con la prueba invasiva.

Incidencias: Se detectan cfDNA no valorables (fracción fetal baja) en un 1.2% de resultados.

#### Conclusiones:

- La introducción del estudio del cfDNA para las gestaciones gemelares mejora considerablemente la tasa de detección del protocolo anterior (sin cfDNA) y disminuye drásticamente las pruebas invasivas realizadas, por tanto, su efectividad queda demostrada.

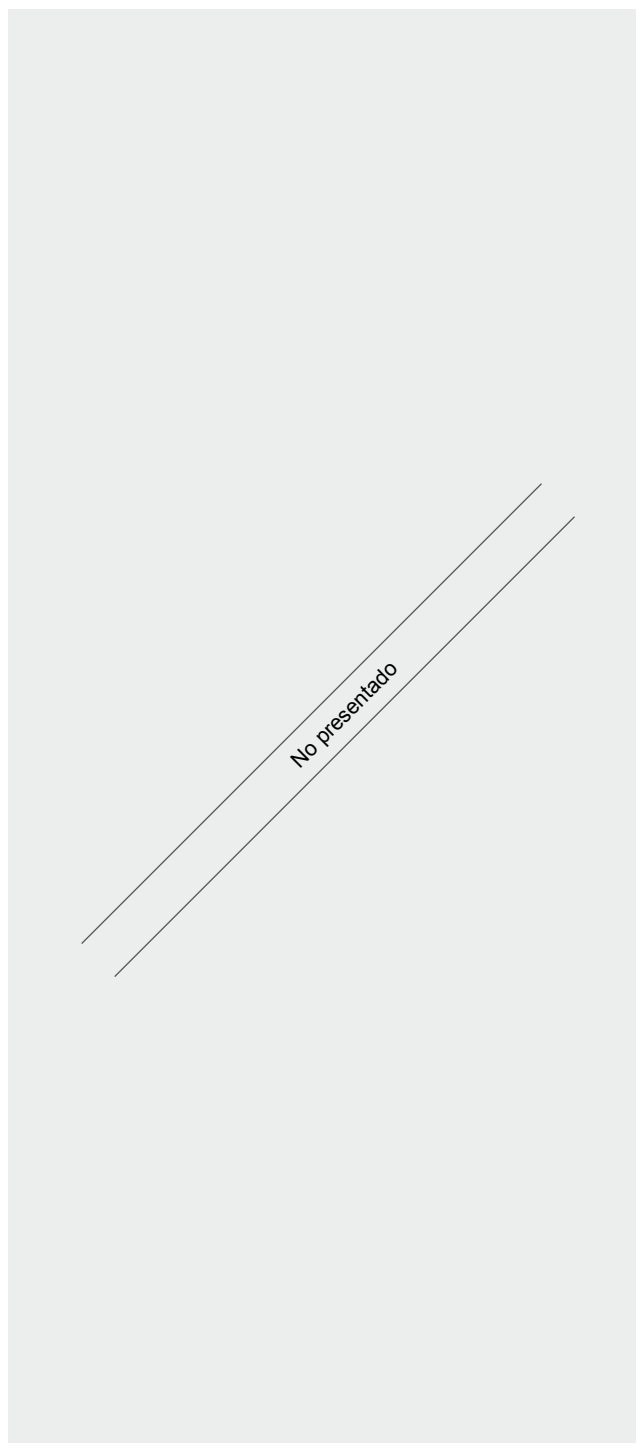
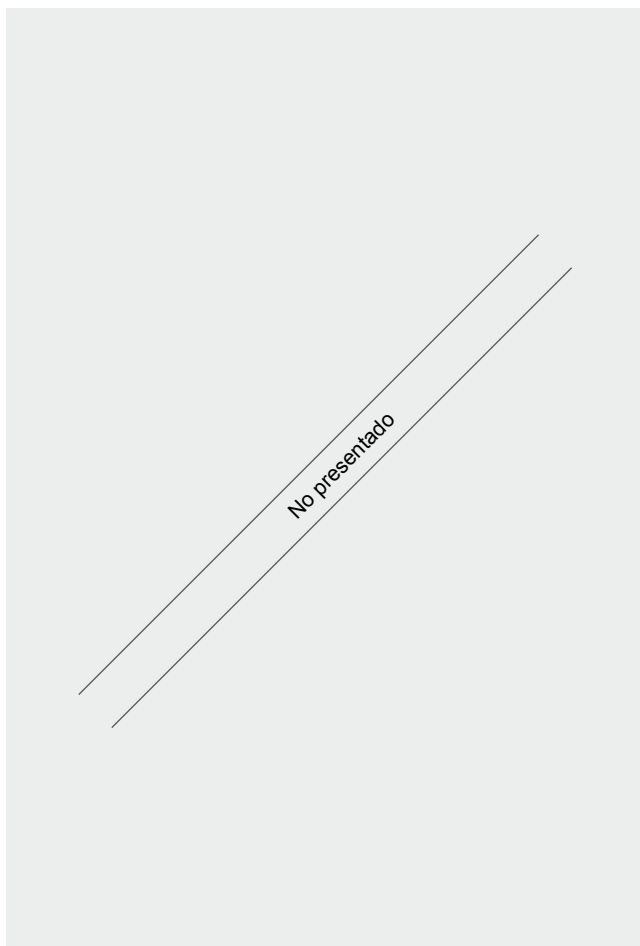
Feto 1		Feto 2		ADN FETAL	DETECCIÓN	
PATOLOGÍA	I.riesgo	PATOLOGÍA	I.riesgo		PROTOCOLO ACTUAL	PROTOCOLO ANTERIOR
Trisomía 21	1:797	sano	1:3186	Alto riesgo T21	SI	NO
Trisomía 21	1:494	sano	1:10000	Alto riesgo T21	SI	NO
Trisomía 13	1:717	sano	1:6666	Alto riesgo T13	SI	NO
Monosomía 45,0	1:2	sano	1:13100	(solo prueba invasiva)	SI	SI
Monosomía 45,0	1:2	sano	1:1347	(solo prueba invasiva)	SI	SI
				Tasa de detección global	100%	60%

(Comunicación 148)

- Los puntos de corte adoptados para definir el riesgo intermedio (1:251 a 1:1100), son adecuados para aconsejar el estudio del cfDNA ya que han permitido detectar toda la patología de la serie estudiada.
- El programa está plenamente implantado en nuestra área, los resultados coinciden con estudios recientes (1) y el único aspecto mejorable son los cfDNA que requieren repetición.

**Bibliografía:**

- (1) Cell-free DNA screening for trisomy 21 in twin pregnancy: a large multicenter cohort study. Lorraine Dugoff<sup>1</sup>, Nathanael C. Koelper,
- Stephen T. Chasen, Melissa L. Russo, Ashley S. Roman, Meghana A. Limaye, et al Am J Obstet Gynecol 2023 [e-pub ahead of print].



150

## ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LA DEMANDA DEL ESTUDIO DE ANEUPLOIDÍAS ESPERMÁTICAS EN NUESTRA ÁREA HOSPITALARIA

A.M. Cerón Moreno, P.J. Sánchez Carretero, V. Martínez Pina, S. Requena López, C. Guirao Blázquez, L. Márquez González, M. Caparrós Guerrero, A. Martínez-Escribano García-Ripoll.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

**Introducción:** Las aneuploidías son anomalías debidas a un desequilibrio en el número de copias de los cromosomas presentes en una célula. En las concepciones aneuploides, el desarrollo embrionario suele verse interrumpido en sus primeras etapas, manifestándose como abortos espontáneos, infertilidad o esterilidad. El estudio de las aneuploidías espermáticas ha cobrado gran relevancia últimamente ya que, con las técnicas de reproducción asistida, muchos varones con este tipo de alteración pueden tener descendencia, transmitiendo los errores a la progenie (1). La hibridación fluorescente in situ (FISH) es el ensayo citogenético utilizado para evaluar la estimación de la frecuencia de aneuploidías en el semen (2).

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo fue realizar una evaluación de la demanda del estudio de aneuploidías espermáticas de nuestra área hospitalaria.

**Materiales y métodos:** Las tasas de aneuploidías en el semen fueron evaluadas por FISH, siguiendo un procedimiento para la preparación y el análisis de las muestras establecido por nuestro laboratorio, de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (3). El proceso constó de cinco fases: fijación celular, descondensación, hibridación, lavados post-hibridación y visualización por microscopía de fluorescencia. Se utilizaron sondas de ADN XA AneuScore II para evaluar las disomías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y.

Los datos se obtuvieron de nuestro software de laboratorio (Modulab®, Werfen), desde febrero de 2021 hasta mayo de 2023.

**Resultados:** A lo largo del periodo estudiado, se solicitaron 102 pruebas FISH por la Unidad de Reproducción Asistida, para 98 pacientes de entre 30 y 49 años. Para el 22%, el resultado de la tasa total de aneuploidías fue patológico (>2.25%) (T1). De entre todos los varones, el 72.55% eran mayores de 36 años (T2). En cuanto a las diferentes alteraciones cromosómicas, la disomía YY fue la más frecuente, seguida de la XY y la 13 (T3).

T1. Resultados FISH		
FISH	n	%
Normales ( $\leq 2.25\%$ )	80	78,43
Patológicos (>2.25%)	20	19,61
Muy patológicos (>5%)	2	1,96
Totales	102	100

T2. FISH por edades				
Edad	FISH normales	FISH alterados	FISH totales	Porcentaje del total de FISH
<30	5	1	6	5,88
31-35	15	7	22	21,57
36-40	35	9	44	43,14
>40	25	5	30	29,41
Total	80	22	102	100

T3. Frecuencia de aneuploidías por tipo								
Disomía	13	21	18	XX	XY	YY	XXY	Otras
Pacientes con la alteración	15	11	4	7	17	21	2	5

**Conclusiones:** El FISH de espermatozoides es cada vez más importante en los protocolos de diagnóstico de infertilidad, ya que permite a las parejas tomar decisiones reproductivas informadas. Sin embargo, el FISH no se realiza en la mayoría de los hospitales debido a que existen pocos laboratorios capacitados para realizarlo: la evaluación de los resultados requiere un alto nivel de experiencia y los materiales implican un costo considerable. La implementación de este ensayo en nuestro hospital convierte al laboratorio en una parte esencial en el manejo clínico de los pacientes con aneuploidías espermáticas, lo que conduce a un aumento del éxito de los tratamientos de reproducción asistida.

### Bibliografía:

- Templado C, Uroz L, Estop A. New insights on the origin and relevance of aneuploidy in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2013;19(10):634–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gat039>
- Ramasamy R, Besada S, Lamb DJ. Fluorescent in situ hybridization of human sperm: diagnostics, indications, and therapeutic implications. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;102(6):1534–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.013>
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6a ed. Ginebra: World Health Organization; 2021.

151

## APARENTE DISCORDANCIA DE RESULTADOS EN ESTUDIO PRENATAL

S. Martínez Martín, C. González Oller, M.B. Sanz Pinazo, L. Martínez Carreras, L.D. Andrés Garrido, C. Avivar Oyonarte.

Hospital de Poniente, El Ejido.

**Introducción:** Actualmente disponemos de diversas técnicas de cribado y de diagnóstico de anomalías genéticas en el embarazo, todas ellas sujetas a una serie de limitaciones que habrá que tener en cuenta a la hora de dar los resultados definitivos de los que va a depender que el embarazo siga su curso.

El mosaicismo es un fenómeno biológico que resulta de la presencia de células con diferentes composiciones genéticas en un mismo individuo. Generalmente se produce durante la mitosis en los primeros estadios del desarrollo embrionario.

**Exposición del caso:** Acude a consulta de obstetricia una paciente de 39 años embarazada mediante fecundación in vitro para cribado de primer trimestre a las 12 semanas de gestación.

Con los resultados del cribado combinado (49,9 UI/L  $\beta$ -HCG libre; 0,83 mUI/mL PAPP-A; 1,6 mm translucencia nugal) se estima un riesgo bajo para las trisomías 21, 18 y 13.

La paciente, por iniciativa propia, decide realizarse un test prenatal no invasivo (TPNI) validado para todos los cromosomas. Se detecta alto riesgo de monosomía del



cromosoma X, por lo que se realiza biopsia de vellosidad corial (VC) en semana 13.

La VC llega al laboratorio de genética molecular donde se extrae el ADN en el equipo QIAcube y se amplifica por QF-PCR separándose mediante electroforesis capilar. Se obtiene un resultado dentro de la normalidad (46,XX) aunque se observa un leve desequilibrio de los picos en el cromatograma. Tras descartar contaminación de la muestra con ADN materno, se cursa array-CGH que arroja un resultado patológico de monosomía del X en mosaico en un porcentaje aproximado de un 30%. El cariotipo no se puede procesar por escasez de muestra para el cultivo celular.

Dada la posibilidad de que se trate de un mosaicismo confinado a placenta, se realiza amniocentesis en semana 16. En la QF-PCR del líquido amniótico (LA) se intuye mosaico para síndrome de Turner al detectarse en todos los marcadores del cromosoma X un desequilibrio alélico en rango no concluyente. Los resultados del array-CGH se encuentran dentro de la normalidad. Finalmente se confirma con el cariotipo el mosaicismo 45,X/46,XX en un 34%.

**Discusión:** El cribado de anomalías fetales comienza con el test combinado de primer trimestre (5% falsos positivos) y en caso de riesgo intermedio, se realiza el TPNI (1% falsos positivos). Esta técnica se encuentra limitada a embarazos simples de más de 10 semanas de gestación en los que la fracción de DNA fetal es superior al 4%. Siempre habrá que confirmar un resultado positivo con una prueba diagnóstica. Con la QF-PCR se pueden intuir mosaicismos superiores al 20% mientras que el límite de detección del array-CGH está en torno al 30%. En el caso expuesto el porcentaje de mosaicismo se encuentra en el límite de detección del array-CGH, por lo que los resultados obtenidos, aunque aparentemente son discordantes, realmente no lo son ya que se trata de dos muestras diferentes, con distinto porcentaje de mosaico, ambos cercanos al límite de detección.

El cariotipo (*gold standard*) confirma finalmente el mosaicismo para síndrome de Turner: 45,X[17]/46,XX[33].

#### Bibliografía:

- Barreda Bonis AC et al. Síndrome de Turner. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:267-83.
- Ríos Orbañanos I et al. Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(10):499-506.

152

### BAJO NÚMERO DE CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS EN EL TROFOBLASTO DE PLACENTAS DE EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL

T. Vilariño-García<sup>1</sup>, C. Rodríguez-Chacón<sup>2</sup>, M. Tami<sup>2</sup>, L. Hontecillas-Prieto<sup>2</sup>, P. Guadix Martín<sup>2</sup>, F. Sánchez-Jiménez<sup>2</sup>, A. Pérez-Pérez<sup>2</sup>, V. Sánchez-Margalet<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Objetivos:** La diabetes gestacional es la patología del embarazo más frecuente y conlleva un aumento de la morbi-mortalidad materno-fetal. La inflamación es una característica común en la diabetes gestacional, y la inflamación placentaria podría jugar un papel en la fisiopatología de la enfermedad. Las células inmunosupresoras derivadas de células mieloides (MDSC) pertenecen al sistema inmune

innatoinhibiendo a los linfocitos T, y parece que participan en los mecanismos de tolerancia fetoplacentaria. Así, se han encontrado niveles elevados de MDSC en sangre periférica y de cordón en embarazos normales. Un menor número de MDSC podría contribuir a una mayor actividad inmunológica y al ambiente inflamatorio de la placenta.

En este trabajo nos planteamos el objetivo de analizar las MDSC en el trofoblasto de placentas de mujeres con diabetes gestacional, comparándolas con las de placentas de mujeres control.

**Material y Método:** Se recogieron 10 placentas de embarazos a término con parto no gemelar, por cesárea electiva programada de mujeres sin patología del embarazo, y 5 placentas de mujeres con diabetes gestacional, todas con cesárea programada. Tras obtener muestras de trofoblasto se cortaron con tijeras en pequeños trozos y se filtraron con gasa doble. Las células fueron incubadas con anticuerpos frente a diferentes marcadores celulares marcados con fluoróforos para análisis por citometría de flujo de las MDSC (CD45+, CD33+, CD11b+, HLA.DR-, CD14+ y CD15+), tanto monocíticas (M-MDSC) CD14+ como granulocíticas (G-MDSC) CD15+. El total de leucocitos se definió por el número de CD45+. El análisis de la significancia de las diferencias se llevó a cabo por un test de ANOVA seguido de Bonferroni.

**Resultados:** Las placentas de mujeres sanas tienen un alto número de MDSC: 3%±0.3% de las células leucocitarias), mientras que las placentas de mujeres con diabetes gestacional tienen un número significativamente disminuido de MDSC: 1%±0.2% (p<0.05) de las células leucocitarias, tanto por parte de las M-MDSC: 2.1 ± 0.2 en controles frente a 0.7 ± 0.1 en diabéticas (p<0.001), como de las G-MDSC: 0.9 ± 0.1 en controles frente a 0.3 ± 0.1 en diabéticas (p<0.001).

**Conclusión:** Las células MDSC están disminuidas en la placenta de mujeres con diabetes gestacional lo que podría ayudar en el ambiente inflamatorio de la placenta, generando un mayor crecimiento placentario que suele observarse en las diabéticas gestacionales para permitir la macrosomía fetal.

#### Bibliografía:

1. Köestling-Gille et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Pregnancy and the Neonatal Period *Front. Immunol.* 2020 11:584712
2. Shi M. et al. Continuous activation of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells during pregnancy is critical for fetal development *Cellular & Molecular Immunology* (2021) 18:1692–1707.
3. Köestling-Gille N et al. Granulocytic myeloid derived suppressor cells expand in human pregnancy and modulate T-cell responses *Eur. J. Immunol.* 2014. 44: 2582–2591

153

### CARIOTIPO COMO PRUEBA DE CRIBADO EN EL LABORATORIO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

L. De La Casa Domingo, N. Zopeque García, F.J. García Íñigo, E. Jaime Lara, G. Pérez Bermejo, S. García Cano, B. Martín Cabrejas, M.L. Casas Losada.

*Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** Desde el laboratorio de análisis clínicos y la unidad de reproducción asistida de nuestro hospital, se instauró hace un año la realización de cariotipos como prueba de cribado a todas las parejas previo a la iniciación del primer ciclo de estimulación ovárica con el fin de detectar aquellas alteraciones genéticas que pueden suponer causas de abortos de repetición, fallo de implantación e infertilidad, evitando así iniciar ciclos en los que no se alcance el objetivo final, tener un hijo sano en casa, con el ahorro económico que conlleva y evitando la carga psicológica a dichas parejas, las cuales desde el principio irían dirigidas a diagnóstico genético preimplantacional(DGP).

**Objetivos:**

- Evaluar los resultados de cariotipos obtenidos un año después de la implantación del cariotipo como prueba de cribado.
- Realizar un análisis preliminar sobre la eficacia de la medida.

**Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda del total de cariotipos solicitados por la unidad de reproducción asistida y de los cariotipos alterados.

Para el estudio de eficacia, se descartaron aquellos pacientes a los que según nuestro protocolo (<5 mill/ml de espermatozoides) se les hubiera solicitado el estudio de cariotipo previo a iniciar el ciclo, debido a causas como azoospermia.

Se hizo una estimación de gastos mínimos contando gastos directos (personal de laboratorio, ginecología, anestesia y materiales fungibles) y gastos indirectos, a esto se le sumó el gasto de la medicación utilizada y se estableció para los cálculos una media dos ciclos por paciente que es lo que calculamos que necesitamos para obtener al menos 3 blastocistos de buena calidad y cumplir con la definición de fallo de implantación de la sociedad española de fertilidad(SEF), transferencia de al menos 3 blastocistos de buena calidad en mujeres hasta 37 años. Sería en estos casos de fallo de implantación cuando se realizaría un cariotipo a la pareja.

**Resultados:** Se pidieron un total de 684 cariotipos (311 hombres y 342 mujeres) de los cuales ocho presentaban alguna alteración genética, lo que supone un 1.16%, de estos el 62.5% fueron mujeres y 37.5% hombres.

Las alteraciones genéticas encontradas y el resumen de gastos se muestran en las siguiente tablas:

Casos	Resultado	Recuento de espermatozoides(mill/ml)
1	46,X,t(X;3)(p11.2;q21)	
2	46,XY,t(4;20)(q21;p13)	26
3	mos45,X[3]/47,XXX[3]/46,XX[45]	
4	46,XX,t(4;6)(p13;q21)	
5	46,XY,inv(12)(p13q21)	2
6	45,XX,der(13;14)(q10;q10)	
7	46,XX,t(1;9)(q21;p22).	
8	46,XY,inv(17)(p13p11.2)	120

Tabla 1: Casos cariotipos alterados.

Precio cariotipo.	Gasto total cariotipos.	Gasto medio de un ciclo.	Ahorro ciclos cariotipo alterado	Ahorro obtenido
42€	7x42= 28728 €	3178,4€	7x(3178,4 x2 ciclos)= 44494,8 €	15766,8 €

Tabla 2: Resumen gasto/ahorro.

**Conclusiones:**

- Nuestros resultados muestran que el 1,16% de los pacientes estudiados presenta alguna alteración estructural.
- Los resultados preliminares obtenidos muestran que el cariotipo como prueba de cribado es una medida eficiente.
- Además, hay que tener en cuenta la carga emocional que supone para las parejas iniciar ciclos que no tienen éxito y el riesgo que existe de tener descendencia afecta ya que como hemos visto la mayoría de las alteraciones encontradas son translocaciones equilibradas en el paciente, pero que pueden generar alteraciones genéticas en la descendencia.

**Bibliografía:**

- Repercusión clínica de las anomalías cromosómicas M. Moreno García, Anales de Pediatría: Publicación Oficial de la Asociación Española de Pediatría ( AEP ), Vol. 61, n. 3, 2004, págs. 236-241

**154**

**COMPARACIÓN DEL RIESGO DE ANEUPLODÍAS ENTRE EMBARAZOS ESPONTÁNEOS Y CONSEGUIDOS POR TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

C. Rios Campillo, I. Moreno Parro, M. Pedrosa Serrano, L. Pascual García, J. Del Rio Riego, E. Mansillo Aparicio, F.A. García Santiago, J.M. Iturzaeta Sánchez.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** Los embarazos conseguidos a través de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) son comúnmente descritos como embarazos con una mayor tasa de cromosopatías. Sin embargo, no se ha encontrado mayor incidencia de aneuploidías en los embarazos conseguidos por TRA frente a los espontáneos (1).

**Objetivo:** Comprobar si los embarazos conseguidos por TRA presentan un porcentaje mayor de altos riesgos en el cribado de cromosopatías del primer trimestre (C1T), evaluar si alguno de los marcadores usados en el C1T presenta diferencias significativas entre ambos grupos y comprobar si estos embarazos conseguidos a través de TRA presentan una incidencia mayor de aneuploidías.

**Materiales y métodos:** Se recogieron del sistema de información del laboratorio los resultados del C1T de 2020 a 2022 (3954), dividiéndolos en embarazos TRA (927) y espontáneos (3027). Se calculó la media de edad,  $\beta$ -hCG libre (BHCGL), PAPP-A, translucencia nucal (TN) y sus respectivos múltiplos de la mediana (MOM). Se calculó también el porcentaje de riesgos altos de aneuploidías (trisomía Cr21 y Cr18) del C1T. Los resultados se estudiaron en función de la semana de gestación en la que la muestra de sangre fue extraída y comparados usando t-student para las medias y chi cuadrado para el porcentaje de riesgos altos.

Para calcular la incidencia de aneuploidías se usaron los datos obtenidos de los test citogenéticos, recogiendo 451 test diagnósticos de aneuploidías (de los cuales 137 eran embarazos TRA) pertenecientes a los C1T de alto riesgo. Se utilizó Odds ratio (OR) para comparar la incidencia final de aneuploidías en ambos grupos.

**Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de BHCGL

y su MOM en las semanas 11 y 12, en las que, además, encontramos un aumento en el porcentaje de altos riesgos de aneuploidías. No se encontraron diferencias significativas en el resto de casos.

	Semana 11		Semana 12	
	FIV	Natural	FIV	Natural
Nº casos	371	1281	232	858
Edad	32,69	32,90	32,78	33,38
BHCGL	<b>59,736*</b>	<b>53,447*</b>	<b>55,00*</b>	<b>47,14*</b>
MOM BHCGL	<b>1,29*</b>	<b>1,16*</b>	<b>1,44*</b>	<b>1,22*</b>
PAPPA	2,88	2,87	4,03	4,12
MOM PAPPA	1,03	1,06	1,01	1,07
TN	1,60	1,59	1,75	1,75
MOM TN	0,97	0,97	1,00	1,01
% Riesgos altos aneuploidía	<b>12,13*</b>	<b>6,94*</b>	<b>14,22*</b>	<b>7,74*</b>

Tabla 1. Comparación del C1T entre embarazos TRA y espontáneos en semanas 11 y 12.

\*Existe diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

El resultado de OR fue de 0,46 (IC 95% de 0,13 - 1,62). Dado que el IC incluye el 1 como valor no se puede asegurar que los embarazos TRA sean un factor de riesgo en el desarrollo de aneuploidías.

**Conclusión:** Encontramos que los C1T de los embarazos TRA presentan mayor porcentaje de resultados con riesgo alto cuando la muestra fue extraída en las semanas 11 y 12. Este mayor porcentaje de riesgos altos podría deberse a los valores más altos de BHCGL encontrados.

Sin embargo, no encontramos que el OR confirme que las TRA representen un factor riesgo adicional de aneuploidías. Esto podría dar lugar a pensar que las TRA representan una variable de confusión a la hora de realizar los C1T.

#### Bibliografía:

- Sánchez-Pavón E J. Trisomy 21 and Assisted Reproductive Technologies: A review. JBRA Assist Reprod. 2022;26(1).

## 155

### CONTROL DE CALIDAD INTERNO EN EL CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS DEL PRIMER TRIMESTRE

M.D.L.M. Calero Ruiz, M.T. Carande Del Río, M. Jiménez Ortega.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** Un aspecto esencial e imprescindible de los programas de cribado prenatal es el control de calidad. En este sentido, contrariamente a lo que ocurre en el ámbito del laboratorio clínico, donde las pruebas analíticas están sometidas a estrictos controles de calidad para determinar y confirmar su fiabilidad, en el campo de la medicina fetal y más concretamente en el ámbito de la ecografía prenatal, el concepto de evaluación de la calidad y la certificación solo recientemente ha sido objeto de interés.

**Objetivo:** Valoración de la calidad de nuestro programa de cribado de aneuploidías en base a diferentes indicadores analíticos y ecográficos.

**Material y métodos:** En base a los cribados de aneuploidías del primer trimestre solicitados durante el año 2022 en nuestro laboratorio, se ha realizado una explotación de datos del programa estadístico SdwLab de Roche Diagnostics.

Posteriormente, hemos calculados los múltiplos de la mediana (MoMs) para valorar los marcadores bioquímicos implicados (proteína A asociada al embarazo Pappa y fracción libre de la hormona gonadotropina coriónica B-hcg)

Además calculamos indicador CUSUM (suma acumulada entre los valores observados y de referencia) para el marcador ecográfico translucencia nucal (TN) y la diferencia entre obstetras implicados en la realización de la ecografía de las 12 semanas de gestación.

**Resultados:** Durante el año 2022 se realizaron un total de 993 cribado de aneuploidías del primer trimestre. Los resultados de los MoMs para los marcadores bioquímicos se detallan en la siguiente tabla:

	MoMs mediana	Intervalo de confianza 95%	Mínimo- Máximo
Pappa	1,08	1,05-1,12	0,97-1,24
B-hcg libre	1,06	1,01-1,12	0,86-1,13

El resultado del CUSUM por ecografistas se describen a continuación:

	MoMs mediana	Nº ecografías	Porcentaje ecografías
Ecografista 1	0,93	261	26,9
Ecografista 2	0,92	129	13,3
Ecografista 3	0,90	126	13
Ecografista 4	0,87	111	11,5
Ecografista 5	1,01	92	9,5
Ecografista 6	0,98	87	9
Ecografista 7	1,09	67	6,9
Ecografista 8	1,15	44	4,5
Ecografista 9	0,91	44	4,5

En la tabla se reflejan 961 ecografías ya que las 32 restantes fueron realizadas por otros facultativos en un número minoritaria e insuficiente para incluirlos en el programa de calidad interno.

#### Conclusiones:

- Tras la interpretación de los indicadores explotados por el programa estadístico detectamos que los múltiplos de la mediana para los marcadores bioquímicos se encuentran dentro de los márgenes establecidos por las sociedades científicas (0,90-1,10).
- El CUSUM del marcador ecográfico se mantiene dentro de los niveles establecidos pero detectamos un ecografista con desviaciones por debajo (0,87) y otro por encima (1,15). En el caso primero, hemos realizado una auditoría para monitorizar dichas mediciones y en el segundo caso, se trata del obstetra dedicado a Medicina Fetal. Hecho que explica la desviación en su indicador.

#### Bibliografía:

1. Dhombres F, Roux N, Friszer S, Bessis R, Khoshnood B, Jouannic JM. Relation between the quality of the ultrasound image acquisition and the precision of the measurement of the crown-rump length in the late first trimester: What are the consequences? Eur J

Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;207:37-44.

2. Sabria J, Guirado L, Miro I, Gomez-Roig MD, Borrell A. Crown-rump length audit plots with the use of operator-specific PAPP-A and betahCG median MoM. Prenat Diagn 2017;37:229-34.
3. Fetal Medicine Foundation. London: The Fetal Medicine Foundation. The 11-13 weeks scan. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>.

156

### CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN EL ÁREA SANITARIA NORTE DE JAÉN: EXPERIENCIA TRAS 18 MESES

P. Parrado Hernando, A. Delgado Baena, C. Martín Tovar, L. Velasco Rodríguez, J.L. Pascual Gómez, J.M. Molina Santiago.

*Hospital San Agustín, Linares.*

**Introducción:** La preeclampsia (PE) es una enfermedad del embarazo, de causa desconocida, caracterizada por la existencia de una lesión endotelial previa a las manifestaciones clínicas. Se diagnostica por hipertensión arterial y una proteinuria de novo tras la semana 20.

En colaboración con Atención Primaria y Obstetricia y Ginecología, implantamos en noviembre de 2021 un cribado combinado para la detección de PE precoz junto al existente de aneuploidías en el primer trimestre.

Si la clínica lo sugiere, a partir de semana 20, Ginecología solicita la ratio entre la forma soluble del receptor de tirosina quinasa tipo 1 y el factor de crecimiento placentario (sFLT-1/PLGF), este es el marcador de elección en la predicción, diagnóstico y pronóstico de PE.

**Objetivo:** Evaluación del cribado de riesgo de PE precoz tras 1 año y medio de implantación en nuestra área, en base al seguimiento del número de solicitudes de ratio sFLT-1/PLGF.

**Materiales y Métodos:** El cribado combinado contingente durante el primer trimestre de embarazo. Mediante los siguientes pasos:

1. Medicina de Familia realiza la solicitud en las semanas 10-11 de PLGF, proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) junto a datos complementarios de la gestante.
2. Dos semanas después, la consulta de Tocología realiza la ecografía para detectar marcadores ecográficos de pulsatilidad de arterias uterinas y datos fetomaternos de riesgo de PE.
3. En Laboratorio, se recogen los datos en el programa SSdwlab6 (SBP Soft SL) que calcula el índice de riesgo y elabora el informe.
4. Notificamos a Tocología los riesgos elevados de PE precoz superiores a 1/150 para iniciar tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) hasta la semana 16. No informamos de riesgos altos PE tardía ya que la consulta no trata a estas pacientes.

A todos los embarazos de  $\geq 20$  semanas con riesgo de PE por clínica compatible, el Ginecólogo solicita la ratio sFLT-1/PLGF. El valor de corte de ratio para descartar PE es de 38.

**Resultados:** Se han realizado 1098 cribados combinados en nuestra área, de los cuales obtuvimos:

- 806 (76,9%): Riesgo bajo para preeclampsia precoz.

- 81 (7,3%): Riesgo alto de preeclampsia precoz.
- 173 (15,8%): Riesgo alto de preeclampsia tardía.

En este periodo, de las 40 solicitudes de ratio sFLT-1/PLGF, 24 solicitudes se concentran en los primeros 10 meses tras la puesta en marcha del cribado.

De todas las ratios, 18 se solicitaron a pacientes con cribado previo. De los cuales, en base a las historias clínicas confirmamos 15 cribados verdaderos negativos, los restantes se repartieron en 1 verdadero positivo, 1 falso negativo y 1 falso positivo.

#### Conclusiones:

1. La implantación del cribado ha sido favorable, ya que el número de solicitudes de la ratio sFLT-1/PLGF desde su implantación ha disminuido, lo que refleja la detección temprana de riesgos de PE precoz y aplicación de tratamiento preventivo.
2. Se confirma un rendimiento del cribado con tasa de detección en línea con los datos de otros estudios y una alta tasa de verdaderos negativos.

#### Bibliografía:

1. Sáenz Mateos LF, Fabre Estremera, M. Preeclampsia: Fisiopatología, bioquímica y clínica. Arán Ediciones SL. Madrid 2022.
2. Serra B, Mendoza M, Scuzzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1 de junio de 2020;222(6):608.e1-608.e18.

157

### CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN Y PROFILAXIS CON ASPIRINA. RESULTADOS TRAS UN AÑO DE IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO UNIVERSAL

M. López-Garrigós, R. Torreblanca, R. Carbonell, A. Blasco, E. Flores, M. Salinas.

*Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Sant Joan d'Alacant.*

**Introducción:** La preeclampsia (PE) es una enfermedad específica del embarazo, de causa desconocida, caracterizada por una lesión endotelial previa a las manifestaciones clínicas. Es multisistémica y progresiva, sólo desaparece al finalizar la gestación y es una importante causa de morbi-mortalidad perinatal y materna.

**Objetivo:** El objetivo general es evaluar un enfoque de cribado universal para la PE en el primer trimestre de gestación y el uso profiláctico de aspirina (AAS) a dosis bajas en embarazos con elevado riesgo de PE.

**Métodos:** Se realizó un estudio epidemiológico analítico observacional retrospectivo de todas las gestantes que realizaron el cribado de PE en el primer trimestre de gestación. El periodo del estudio fue de 1 año, desde el 1 de diciembre de 2020 al 30 de noviembre de 2021.

El cribado de PE se basa en un modelo de distribución gaussiana multivariable que incluye determinación del factor de crecimiento placentario (PIGF) y de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) entre las semanas 8 y 14 de gestación, y variables biofísicas (presión arterial media (PAM) e índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IPAU) medidas entre la semana 11 y 14 de gestación. También se incluyen en el modelo, factores maternos (edad, índice

de masa corporal (IMC), antecedentes personales de PE e hipertensión arterial).

Con estos datos, y aplicando el modelo estadístico mediante un software comercial (SsdwLab 6.3@SBP Software CB.33), se establece un riesgo individual de PE precoz (PEP) y tardía. En caso de riesgo elevado para PEP se ofreció aspirina en dosis bajas (150 mg) a estas mujeres desde el cribado hasta las 36 semanas.

**Resultados:** Se incluyeron 1714 gestantes. La edad materna (media  $\pm$  DE) fue de  $33.3 \pm 5.6$  años. La mayoría era caucásica (1651; 96%), tenía un IMC normal (1028; 59.8%) y no fumaba (1487; 86,5%). Casi la mitad de ellas eran nulíparas (853, 49.6%), y 24 mujeres tuvieron PE en un embarazo anterior (1.4%). La concepción fue espontánea en 1520 (88.4%), y 36 gestantes (2.1%) presentaban hipertensión crónica y 16 presentaban diabetes (0.9%).

De las gestantes que se sometieron al cribado, 172 (10%) tuvieron un elevado riesgo de PE precoz (PEP). En este grupo de alto riesgo, en comparación con el grupo de bajo riesgo, el IMC medio fue mayor ( $P < 0.05$ ) y hubo una mayor prevalencia de origen afroamericano ( $P < 0.05$ ), antecedentes personales de PE ( $P < 0.05$ ) e hipertensión crónica ( $P < 0.05$ ). La diferencia en los marcadores bioquímicos en función del riesgo de PE es significativa para ambos marcadores, encontrándose valores más elevados de ambos en las gestantes con bajo riesgo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para las variables biofísicas.

La PEP se diagnosticó en 6 gestantes (0.35%), en comparación con 32 (1.68%) casos ( $P < 0,05$ ) que se diagnosticaron antes de la implementación del cribado.

**Conclusión:** Nuestro estudio muestra que el cribado de PE en el primer trimestre es útil para predecir la PE precoz. Nuestros resultados evidencian una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de PE precoz tras la introducción del cribado y la profilaxis con AAS.

#### Bibliografía:

1. Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377(7), 613–622.
2. Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*; 2022; 27, 148–169.
3. O'gorman, N., Wright, D., Rolnik, D. L., et al. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRe). *BMJ Open* 2016;6(6):e011801

158

## DETERMINACIÓN DE IL-6 EN LÍQUIDO AMNIÓTICO EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Laburu Dañobeitia, J.R. Padrón Morales, F. Gómez Bernal, Y. Fernández Cladera, M. Rodríguez García.

*Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.*

**Introducción:** El parto prematuro se define como aquel que se produce antes de las 37 semanas, siendo la principal causa de morbimortalidad neonatal en fetos sin anomalías congénitas. Se considera que los factores proinflamatorios juegan un papel importante en la fisiopatología de la amenaza de parto prematuro o corioamnionitis. La concentración de IL-6 en el líquido amniótico se ha asociado con esta circunstancia adversa ya que podría inducir la ruptura prematura de membranas por infección e inflamación subclínicas; así mismo, constituye un marcador precoz de sepsis neonatal. Por ello, su uso resulta de interés para predecir el riesgo de desencadenar estos eventos.

**Exposición del caso:** Gestante de 24 + 5 semanas de alto riesgo por antecedentes de mala historia obstétrica con cerclaje uterino que acude al Servicio de Urgencias por dolor intenso y mal estado general de horas de evolución. Valorada 48h antes por el mismo motivo y dada de alta con tratamiento para infección vaginal. En la exploración física presenta abdomen blando y depresible doloroso en hipogastrio, sin dolor a la palpación en fondo uterino. Ante estos hallazgos, se sospecha corioamnionitis y se solicita analítica con estudio de IL-6 en líquido amniótico, junto con estudio anatomopatológico de placenta y cultivo microbiológico de líquido amniótico, placenta y exudado vaginal para valoración.

Se remitió la muestra de líquido amniótico al Laboratorio de Urgencias, donde se describió aspecto amarillo turbio, con presencia de 6.000 hematíes/mm<sup>3</sup>, 7.542 leucocitos/mm<sup>3</sup> (58% segmentados y 42% linfocitos), glucosa <2 mg/dL y proteínas 1,04g/dL. La IL-6 fue determinada en líquido amniótico mediante inmunoensayo en un equipo Cobas e 801 (Roche) y se obtuvieron valores de 134.132,00 pg/mL (V.R: 1,00-7,00 pg/mL). Además, se observó un aumento de los niveles de leucocitos (16.2100/mm<sup>3</sup>) con neutrofilia 90% (V.R: 50-66%) en el hemograma y PCR de 47,32 mg/L en suero.

La tinción de gram del líquido mostró abundantes polimorfonucleares y bacilos gram positivos. Los resultados del cultivo microbiológico de la placenta se informaron 3 días después, aislándose *Actinomyces neuii*, sin hallazgos destacables en el resto de cultivos, y el estudio anatomopatológico de la placenta se informó 4 días más tarde, presentando un marcado infiltrado inflamatorio polinuclear neutrófilo subcorial y en placa corial, así como en membranas amnióticas con vasculitis.

Dados los resultados, se informó a la paciente de mal pronóstico fetal por prematuridad y diagnóstico de corioamnionitis, y se retiró cerclaje aconsejándose parto vaginal en vista de su futuro reproductivo.

**Discusión:** La elevación de la IL-6 en líquido amniótico está descrita en la bibliografía desde hace muchos años en casos de corioamnionitis, sin embargo, la disponibilidad de este marcador en el Laboratorio de Urgencias ha sido limitada. Su determinación en líquido amniótico en el Laboratorio de Urgencias puede resultar de gran utilidad diagnóstica ante la sospecha de corioamnionitis, ya que es una prueba que puede agilizar el proceso permitiendo tener resultados en el momento, frente al tiempo de espera que requieren otras pruebas.

#### Bibliografía:

- Del Barco E, Franco-Jarava C, Vargas M, Maíz N, Arevalo S, Sánchez MÁ, Avilés MT, Rodó C, Mendoza M, Goya M, Hernández-González M, Carreras E. Reference values for interleukin-6 in the amniotic fluid of asymptomatic pregnant women. *Acta Obstet*

Gynecol Scand. 2023 Apr;102(4):480-485. doi: 10.1111/aogs.14524.

159

### DISCREPANCIAS EN TEST PRENATAL NO INVASIVO Y TÉCNICAS INVASIVAS. LA IMPORTANCIA DE UN BUEN ASESORAMIENTO GENÉTICO

Á. Martínez Ortega, N. Rodríguez Roca, R. Pliego Morante, L. Pérez Suárez, G. Pérez Nuño, E. Mansilla Aparicio, F. García Santiago.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** El test prenatal no invasivo (TPNI) es una técnica que analiza ADN fetal circulante en sangre materna, y se utiliza para detectar aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13 y cromosomas sexuales, con una sensibilidad del 99,7%, 96,1%, 97,7% y 90,3%, respectivamente. No se considera una técnica diagnóstica ya que sigue generando falsos positivos, a pesar de su mejora de sensibilidad en los últimos años.

Estas discordancias derivan del hecho de que el ADN fetal procede de la apoptosis de las células de la capa trofoblástica de las vellosidades coriónicas y no del feto. El fenómeno principal por el que surgen, es la presencia de mosaicos confinados a la placenta. Un 1-2% de las placentas presentan una constitución diferente al embrión como consecuencia de errores de segregación.

En caso de TPNI de alto riesgo, es necesario confirmar el diagnóstico por prueba invasiva: amniocentesis o biopsia corial (BC). El análisis de estas muestras se lleva a cabo por qf-PCR, es una técnica rápida que analiza secuencias polimórficas en diferentes cromosomas (STRs) y cariotipo, el *gold estándar*.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una gestante de 36 años con los siguientes resultados: ecografías normales, cribado combinado del primer trimestre con riesgo elevado y TPNI de alto riesgo para monosomía X realizado en otro centro. Sin asesoramiento genético, decidió realizarse una BC.

Tras la llegada de la muestra al laboratorio de citogenética, se citó a la paciente en la consulta de diagnóstico prenatal para informarla sobre las limitaciones de dicha técnica invasiva, y ofertar la posibilidad de realizar una amniocentesis para confirmar resultados.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes, en orden cronológico:

	QF-PCR	Cariotipo
Biopsia Corial	X0	
Líquido Amniótico	XX/XXX	
Biopsia Corial		45,X[18]/46,X,iX (Xq)(q10)[2]
Líquido Amniótico		46,X,iX(Xq)(q10)

Se confirma por amniocentesis la presencia de un mosaicismo confinado a placenta 45X/46XiX y un feto 46XiX en la totalidad de sus células.

**Discusión:** La elección de la técnica invasiva debe de considerarse en función de los resultados del TPNI. Se ha descrito en la bibliografía que ante un resultado de TPNI de alto riesgo para monosomía X, existe un 59%

de probabilidades de tratarse de un mosaico confinado a placenta, como en este caso, donde estaría indicada la realización de amniocentesis directamente, siempre que las ecografías no presenten hallazgos adicionales. En el caso de resultados de TPNI de alto riesgo para trisomía 18 y 21, el porcentaje de mosaicos es mucho menor y podría llevarse a cabo una BC.

La dificultad de ver un iX en la qf-PCR radica en la localización de los marcadores utilizados para el cromosoma X. En este caso, todos se situaban en el brazo largo, y por ello, se orientó el diagnóstico a una posible trisomía X.

Siempre se debe realizar asesoramiento genético pre-test, donde se expliquen las limitaciones de cada técnica, sus riesgos y qué información proporciona. Además de una consulta post-test, en la que se analicen los resultados y las implicaciones futuras.

160

### ESTUDIO COMPARATIVO DE LA FRAGMENTACIÓN Y CALIDAD EMBRIONARIA EN TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

E. Astobieta Madariaga<sup>1</sup>, J. Sanders Vegara<sup>1</sup>, E. Jaray Moncunill<sup>1</sup>, C. Alberdi Garcia Del Castillo<sup>1</sup>, L. Sanchez Castro<sup>2</sup>, M.I. Enguita Del Toro<sup>1</sup>, V. Garcia Moreira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>HUCAB, Gijón; <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** El cultivo de gametos y embriones humanos requiere de unas condiciones estrictas y controladas. La consecución de un embarazo tras una transferencia embrionaria depende de varios factores. Los incubadores son equipos críticos. Es fundamental que mantengan estables las condiciones de cultivo y por ello deben de estar adecuadamente controlados. Existen en el mercado diversos tipos de incubadores diseñados para el cultivo in vitro de embriones y puede existir variabilidad en la estabilidad de los mismos en función del tiempo que necesitan para recuperar condiciones tras una apertura de puerta.

**Objetivos:** Valorar si hay variabilidad en el cultivo realizado en tres incubadores de atmósfera seca, de los que dispone la unidad de reproducción. Las variables a estudio son el grado de fragmentación y calidad embrionaria.

**Material y métodos:** Se revisaron los datos de embriones gestados en tres incubadores diferentes (Astec, K-System 1 y K-System 2) obtenidos entre los meses de febrero- mayo del 2023 en la Unidad de Reproducción Asistida del HUCA. Se analizaron la edad de la paciente, la calidad y grado de fragmentación del embrión. El grado de fragmentación y la calidad de los embriones se definió siguiendo los criterios de clasificación de ASEBIR.

**Resultados:** La media de edad de las pacientes puede suponer un sesgo en los resultados. Se comprobó que no había diferencias significativas en la media de edad de las pacientes entre los tres incubadores. En cuanto a la fragmentación de los embriones se comprobó que no había diferencias significativas cuando se compararon entre sí los tres incubadores ( $p = 0,246$  Astec – K-System1 ;  $p = 0,717$  Astec-K-System2;  $p = 0,332$  K-System1-K-System-2). Respecto a la calidad de los embriones los resultados fueron similares. No se encontraron diferencias significativas en la calidad embrionaria cuando se compararon mediante una

chi cuadrado los porcentajes de embriones de calidad A, B, C, D obtenidos en cada incubador ( $p=0,449$ ).

**Conclusión:** Los resultados nos muestran que no hay diferencias significativas entre incubadores en los resultados referidos a la calidad embrionaria y fragmentación del embrión. El objetivo de este estudio para futuro es comprobar no hay variabilidad en la tasa de embarazo independientemente del incubador al que sea asignado la paciente.

#### Bibliografía:

- Hirshfeld-Cytor J, Grobman WA, Milad MP. Fertility preservation for social indications: a cost based decision analysis. *Fer Steril* 2012;97:665-670.
- Casado M. Reproducción humana asistida: los problemas que suscita desde la bioética y el derecho. *Papers*, 53 (1997), pp. 37-44.
- Damario M. General aspects of fertility and infertility. *Methods Mol Biol*. 2014; 1154: 3-23.

161

### ESTUDIO DE LA DISMINUCIÓN DE LA MOVILIDAD ESPERMÁTICA AL CABO DEL TIEMPO

M. Luquin Irigoyen, C. Urrutia González, I. Moral Pesa, M. Ordoñez Marina, E. Barbón Alonso.

*Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.*

**Introducción:** La movilidad espermática es evaluada, entre otros parámetros, a través del seminograma. Para ello se deposita una gota de semen entre porta y cubre o en cámara Makler y se realiza el estudio de la movilidad al microscopio óptico. Los espermatozoides se dividen según el 6º Manual de la OMS en "A", móviles rápidos, "B" móviles lentos, "C" no progresivos y "D", inmóviles. La movilidad debe valorarse inmediatamente después de que se haya completado la licuefacción, ya que los cambios de pH y temperatura pueden afectar. La patología asociada a la movilidad reducida de los espermatozoides se denomina astenozoospermia.

**Objetivos:** El objetivo del estudio es observar si se produce una disminución significativa de la movilidad espermática en los estudios de seminogramas con el paso del tiempo.

**Material y Método:** Se realiza el análisis de 23 muestras de semen recogidas durante el mes de abril de 2023. Esta valoración se realiza en la primera hora y transcurridas seis tras la recogida de la muestra mediante contaje manual en cámara Makler. En el tiempo entre los dos análisis las muestras fueron mantenidas en estufa a 37°C. Para el estudio nos basamos en la anterior clasificación de la OMS, que divide los espermatozoides en progresivos, no progresivos e inmóviles.

El análisis estadístico para el estudio de la movilidad se realizó con el programa Microsoft Excel para la realización de las diferencias de movilidad en porcentajes a la hora y a las 6 horas de la obtención de la muestra y la observación de resultados a través de una gráfica. Para el cálculo de las desviaciones estándar se utilizó el programa SPSS.

**Resultados:** En la gráfica de resultados se aprecian muestras en las que la diferencia de movilidad a las 6 horas frente a 1 no varía en cambio, hay otro número de muestras en las que cambia de manera drástica produciéndose una disminución de la movilidad y observándose un aumento del

porcentaje de inmóviles y móviles no progresivos.

El cálculo de las desviaciones estándar de los diferenciales en porcentaje, muestran unos valores distintos de cero, esto indica que los datos se encuentran alejados de la media. Por tanto, los valores que se obtienen de la diferencia en porcentaje a la hora y a las 6 de la obtención de la muestra son muy diferentes entre sí obteniéndose muestras en las que apenas hay variación de la movilidad y muestras en las que hay un descenso significativo entre las dos horas del contaje.

	Desviación estándar
Diferencia móviles progresivos %	12,675
Diferencia móviles no progresivos %	7,624
Diferencia inmóviles %	14,17

**Conclusión:** El estudio de la movilidad espermática tras la obtención de la muestra y al cabo de 6 horas varía mucho entre las diferentes muestras, no siendo concluyente puesto que no todas las muestras de semen ven afectadas su movilidad con el tiempo. Por ello, se aconseja, por precaución realizar el estudio lo antes posible tras la recogida de la muestra para no proporcionar unos resultados de movilidad falsamente disminuidos.

#### Bibliografía:

- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth Edition. Vol. Edition, V, World Health Organization. 202 286 p.
- Sanchez Prieto I. Espermiograma básico. Reproducción humana y laboratorio clínico. Ed Cont Lab Clín; 32: 22 – 31.

162

### ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS TESTS GENÉTICOS PREIMPLANTACIONALES REALIZADOS EN NUESTRA COMUNIDAD

S. Fernández-Landázuri, F. Aspichueta Vivanco, A. Calvo Ferrer, N. Ortega Unanue, M. Garrido Contreras, A.I. Díez Peña, A. Pérez-Arados Marin, M.C. Salvador Ballada.

*Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.*

**Introducción:** El test genético preimplantacional (TGP), anteriormente Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), consiste en el estudio de la dotación genética o cromosómica del embrión antes de ser transferido al útero de la mujer. Se puede aplicar tanto en parejas con determinadas enfermedades monogénicas o alteraciones cromosómicas estructurales, como en parejas infértiles con un mayor riesgo de concebir embriones con aneuploidías cromosómicas.

En España, las indicaciones aprobadas para realizar TGP quedan recogidas en el artículo 12 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Se contempla realizar TGP para la detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal en base a los conocimientos científicos actuales; así como para la detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

**Objetivo:** Estudiar las indicaciones terapéuticas y el

destino de los embriones en los que se realizó el TGP en nuestra CCAA.

**Material y método:** Estudio retrospectivo y descriptivo de las indicaciones terapéuticas para realizar TGP en nuestro centro durante 14 meses. Aprobado por el Comité Ético.

Se incluyeron pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida (RHA: Fecundación In vitro, FIV o inyección Intracitoplasmática, ICSI) para la realización de TGP en sus embriones. Se excluyen las pacientes que no se sometieron a RHA o no se realizó el TGP. Las pacientes sometidas a dichos tratamientos firmaron los correspondientes consentimientos informados.

El análisis estadístico se realizó con IMB-SPSS-Statistics-v20.

**Resultados:** Se realizaron 18 TGP en el periodo de estudio. La mediana de edad en la mujer fue de 32 años (min28-max39). El 61% (11 casos) de los TGP se realizó por enfermedades monogénicas y el 39% (7 casos) por alteraciones cromosómicas estructurales.

Las indicaciones terapéuticas del TGP fueron: traslocación recíproca (5), poliquistosis renal (3), miocardiopatía hipertrófica familiar (2), distrofia miotónica tipo Steinert (2), distrofia muscular de Duchenne (1), inversión del cromosoma 9 (1), deleción del brazo corto del cromosoma 8 (1), síndrome de linfedema (1), fibrosis quística (1), enfermedad de Niemann-Pick tipo-A (1).

La mediana de ovocitos obtenidos por punción folicular fue de 10 (min6-max27), en todos se recurrió a ICSI. La tasa de fecundación fue elevada, 70%. La biopsia celular se realizó del trofoectodermo en blastocisto. La mediana de embriones biopsiados fue de 4 (mín2-max10).

Los embriones biopsiados de 8 pacientes (44%) heredaron la variante a estudio (embriones "anormales") y no fueron aptos para la transferencia, siendo su destino la vitrificación. El 56% tuvieron, al menos, un embrión que no heredó la variante a estudio, siendo aptos para la transferencia.

Se recomendó realizar la transferencia en 10 pacientes, consiguiendo embarazo en el 50% de los casos (5 casos), llegando a término en el 80% (4 recién nacidos & 1 aborto). El destino de los embriones no transferidos fue la criopreservación.

**Conclusiones:** El avance científico permite llegar a diagnósticos genéticos, con importantes implicaciones para la persona, familia y descendencia. Los resultados del TGP condicionan el destino de los embriones, transfiriendo únicamente los que no presentan la alteración genética, por lo cual se genera una acumulación de embriones sobrantes.

Esto hace que sea necesario conocer la legislación vigente y respetar los principios bioéticos establecidos, articulando herramientas jurídicas que ayuden tanto a los pacientes como a los sanitarios en la práctica clínica.

#### Bibliografía:

- Jefatura del Estado. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida [Internet]. BOEA-2006-9292. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/05/26/14/con>

163

### ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO DE LA TASA DE GESTACIÓN CLÍNICA Y GEMELARIDAD EN TRANSFERENCIAS DE DOS EMBRIONES

M. Jiménez Ortega, C. Laffitte Redondo, J.M. Gutiérrez Romero, I. López Pelayo.

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

**Introducción:** La tasa de gemelaridad en embarazos naturales es de alrededor del 2% en nuestro país. Factores como la edad materna, el Índice de Masa Corporal (IMC), la raza o la historia familiar pueden aumentar estas probabilidades. Cuando hablamos de técnicas de Reproducción Asistida (TRA), esta tasa aumenta hasta un 15-20% de los embarazos, debido principalmente a la transferencia de más de 1 embrión.

Debido a los riesgos asociados a este tipo de gestación tanto para la madre como para el feto y al elevado coste derivado de dichos riesgos, la tendencia de los últimos años es la de realizar transferencias de embrión único.

Por otro lado, diversos estudios sugieren que esta tasa de gemelaridad en embarazos originados por reproducción asistida es mayor en transferencias de embriones en etapa de blastocisto, y también que la tasa acumulada de embarazo clínico es menor en este tipo de transferencias.

**Objetivos:** Conocer las tasas de gestación, gemelaridad y aborto en nuestro centro en transferencias de 2 embriones, según el día de transferencia, para posterior análisis y realización de medida correctora si fuese necesario.

**Material y método:** Se revisaron todas las transferencias de 2 embriones realizadas en nuestro centro en 4 años (2018-2021), y se analizaron las tasas de gestación clínica, gemelar y la tasa de abortos en los diferentes días de transferencia.

#### Resultados:

	D+2	D+3	D+4	D+5
Nº Transferencias	231	207	103	113
Nº Gestaciones clínicas (%)	102 (44,16%)	109 (52,66%)	50 (48,54%)	49 (43,36%)
Nº Gestaciones gemelares (%)	25 (24,51%)	22 (20,18%)	8 (16%)	12 (24,49%)
Nº Abortos (%)	20 (19,61%)	17 (15,6%)	10 (20%)	8 (16,33%)
Nº Abortos en gestación gemelar (%)	1 (4%)	2 (9,1%)	3 (37,5%)	1 (8,33%)

En cuanto a la tasa de gestación clínica, los resultados son muy similares independientemente del día de la transferencia.

En relación a la tasa de gemelaridad, se observa una incidencia ligeramente mayor haciendo la transferencia en los días 2 y 5.

Por otro lado, la transferencia en día 4 es la que mayor tasa de abortos presenta tanto en embarazos totales como en embarazos gemelares.

**Conclusión:** Las tasas de gestación clínica están dentro del nivel óptimo de las especificaciones de calidad publicadas por ASEBIR (Asociación española para el estudio



de la biología de la reproducción). Sin embargo, la tasa de gemelaridad sigue siendo elevada, independientemente del día de transferencia.

Basándonos en estos resultados, está justificado que se imponga la transferencia de embrión único para evitar el embarazo múltiple y los riesgos asociados al mismo.

#### Bibliografía:

1. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2020. Registro Nacional de Actividad 2020. Registro SEF (Sociedad Española de Fertilidad).
2. Sotiroska V, Petanovski Z, Dimitrov G, Hadji-Lega M, Shushleski D, Saltirovski S, Matevski V, Shenbakar S, Panov S, Johansson L. The day of embryo transfer affects delivery rate, birth weights, female-to-male ratio, and monozygotic twin rate. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015 Dec;54(6):716-21.
3. Mantilla, A. Grupo de interés de calidad de ASEBIR: Actualización de las especificaciones para los indicadores de calidad de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). Medicina Reproductiva y Embriología Clínica (2015); 2: 46-54.

164

### ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO DEL IMPACTO DE LOS MEDIOS DE CULTIVO EN LA TASA DE ÉXITO EN TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

C. Laffitte Redondo, M. Jiménez Ortega, I. López Pelayo, J.M. Gutiérrez Romero.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** La fecundación in vitro implica el desarrollo embrionario fuera del organismo, por lo que es necesario imitar en los medios de cultivo el entorno tubárico y uterino materno. Esto nos permite optimizar el desarrollo embrionario y obtener embriones de máxima calidad. Dado que dicho entorno varía a lo largo del aparato reproductor femenino desde la fecundación en las trompas de Falopio hasta la implantación uterina, existen diferentes enfoques para simular este desarrollo. Medios de cultivos secuenciales; cambiamos de medio en día 3 con concentraciones de nutrientes diferentes según los requerimientos del embrión, y medios únicos; contienen todos los nutrientes que necesita el embrión desde el día uno de desarrollo hasta el estadio de blastocisto.

**Objetivos:** Comparar los resultados clínicos obtenidos en nuestro centro en función del medio de cultivo utilizado (secuencial vs único).

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisaron los ciclos de fecundación in vitro realizados en fresco en nuestro centro durante cuatro años (2018-2021). Se dividieron estas transferencias en función del medio de cultivo utilizado: secuencial (G1/G2) o único (SAGE); y se valoró por separado tanto la gestación clínica de la mujer como la tasa de recién nacidos vivos.

**Resultados:** A lo largo de estos 4 años, se realizaron un total de 233 transferencias embrionarias en D+3, de las cuales 145 se cultivaron en medio G1/G2 y 88 en SAGE.

	2018	2019	2020	2021
Transferencia en D+3	71	64	49	49
SAGE				
Número de ciclos	33	30	12	13
Número de gestaciones clínicas	17	17	2	7
Porcentaje (%) de gestaciones clínicas	51,52	56,67	16,67	53,85
Recién nacidos vivos	16	16	2	7
Porcentaje (%) de recién nacidos vivos	48,48	53,33	16,67	53,85
G1/G2				
Número de ciclos	38	34	37	36
Número de gestaciones clínicas	16	16	21	21
Porcentaje (%) de gestaciones clínicas	42,11	47,06	56,76	58,33
Recién nacidos vivos	12	15	15	16
Porcentaje (%) de recién nacidos vivos	31,58	44,12	40,54	44,44

**Conclusiones:** En cuanto al número de gestaciones clínicas, en 2018 y 2019 el porcentaje de éxito fue mayor utilizando SAGE y, en cambio, en 2020 y 2021 se obtuvo un mayor porcentaje utilizando G1/G2. Esto no se considera significativo por el diferente número de ciclos realizados con un medio u otro.

Por otro lado, atendiendo al porcentaje de recién nacidos vivos, el cultivo con Sage fue notablemente más eficaz en todos los años, exceptuando 2020. Este año se realizaron menos cultivos con SAGE por organización del centro este tiempo.

Por último, de este análisis podemos concluir que el porcentaje de pérdidas gestacionales en nuestra unidad ha sido mayor con el uso de embriones cultivados en G1/G2 en estos 4 años.

#### Bibliografía:

- Lena Bick, Anja Schulz Nielsen, Ulla Breth Knudsen. Embryo Culture Media Influence on Live Birth Rate and Birthweight after IVF/ICSI: A Systematic Review Comparing Vitrolife G5 Media to Other Common Culture Media. JBRA Assist Reprod. 2021 Jul 21;25(3):480-492. doi: 10.5935/1518-0557.20200099
- Sfontouris IA, Martins WP, Nasti CO, Viana IG, Navarro PA, Raine-Fenning N, van der Poel S, Rienzi L, Racowsky C. Blastocyst culture using single versus sequential media in clinical IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Assist Reprod Genet. 2016 Oct;33(10):1261-1272. doi: 10.1007/s10815-016-0774-5. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27491772; PMCID: PMC5065552.

165

### ESTUDIO SOBRE LA CALIDAD DEL SEMEN; ¿CUÁNTO HA CAMBIADO EN 10 AÑOS?

A. Cerezo Nicolás, J. Martínez Mayordomo, M.F. López Marín, S. López Martínez, L. Zafrilla García, R. Martínez López.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

**Introducción:** Se define infertilidad como la imposibilidad para conseguir un embarazo espontáneo después de un año manteniendo relaciones sexuales sin uso de métodos anticonceptivos. Entre los factores de riesgo para la infertilidad masculina podemos encontrar enfermedades endocrinas y urológicas o exposición a factores ambientales (radiaciones) entre otras.

El análisis del semen es la herramienta fundamental para la valoración de la infertilidad masculina. El análisis seminal básico valora los siguientes parámetros: volumen, pH viscosidad, grado de licuefacción, recuento, presencia de agregados/aglutinados, motilidad, vitalidad (realizada si hay una motilidad total inferior al 40%) y morfología.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es realizar un análisis descriptivo de cuatro parámetros del examen seminal básico de muestras recogidas en los años 2010 y 2021, comparando los resultados de ambos años.

**Material y métodos:** Se seleccionan los seminogramas solicitados en los años 2010 y 2021 a pacientes en el Servicio de Análisis Clínicos de un Hospital de tercer nivel, y se extraen los datos del Sistema de Información del Laboratorio (OMEGA 3000 de Roche).

Se estudian los siguientes parámetros del análisis seminal básico, según lo recomendado por el Manual de la OMS para el examen y procesamiento del semen: volumen, motilidad, recuento y morfología.

La diferente valoración de la motilidad de los espermatozoides es debida al uso de dos guías de referencia (Manual de la OMS 4ª y 5ª edición para los años 2010 y 2021, respectivamente)

Para el análisis estadístico se emplean los programas informáticos R software® (versión 4.0.2) y Microsoft Office Excel® (2003).

**Resultados:** Se analizan 508 muestras de semen en el año 2010, y 211 en el 2021.

Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla:

	N (2010)	2010				N (2021)	2021		
		Progresiva rápida	Progresiva lenta	No progresiva	Inmóviles		Progresiva	No progresiva	Inmóviles
VOLUMEN (ml)	508	3.34 (3.21-3.49)				211	3.16 (2.95-3.39)		
RECuento (nº espermatozoides/ml)	508	61.96 (55.88-68.44 )				211	53 (46.26-60.77)		
MOTILIDAD (%)	508	2.45	44.5	13.42	39.13	211	40.24	20.93	38.82
MORFOLOGÍA (% espermatozoides normales)	345	18.31 (17.35-19.31)				183	16.03 (14.45-17.68)		

(Comunicación 165)

**Discusión:** En primer lugar, observamos una marcada disminución en el número de espermogramas solicitados en el año 2021, probablemente debido a la pandemia por COVID-19.

Con respecto a los resultados, llama la atención la disminución del recuento espermático, junto con el aumento de la motilidad no progresiva a costa de la progresiva.

En cuanto a la morfología de los espermatozoides, la leve disminución del porcentaje de espermatozoides normales podría tener relación con diferencias interobservador, ya que es un parámetro más subjetivo.

En general, parece haber un empeoramiento de la calidad del semen respecto a hace diez años, que podría estar en relación con un aumento de la prevalencia de los

factores de riesgo de infertilidad masculina, lo cual sería interesante estudiar en el futuro.

**Bibliografía:**

- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Sixth Edition
- Boitrelle, F: The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. Life 2021,11, 0

**166 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA INCLUSIÓN DEL ADN FETAL EN EL PROTOCOLO DE CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS PRENATALES. ESTUDIO SOBRE 37090 GESTACIONES.**

A. Madurga Hernández<sup>1</sup>, R. Navarro-Badal<sup>1</sup>, A. Arbiol-Roca<sup>1</sup>, J. Ramis Fossas<sup>2</sup>, M. Alsius Sunyer<sup>3</sup>, A. Esquerda Serrano<sup>4</sup>, S.P. Modest<sup>5</sup>, C. Fernandez Prendes<sup>6</sup>, C. Cea Arestin<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratori Clínic Metropolitana Sud, Hospitalet de Llobregat; <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d’Hebrón, Barcelona; <sup>3</sup>Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona; <sup>4</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; <sup>5</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; <sup>6</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** La detección del ADN fetal (cfDNA) se incorporó al protocolo de cribado prenatal de anomalías congénitas para detectar posibles aneuploidías y evitar la necesidad de pruebas invasivas (PI) en las gestantes de primer trimestre (1-2).

**Objetivos:** Revisar la tasa de detección, durante el primer trimestre de embarazo, de aneuploidías prenatales en seis hospitales de una misma área sanitaria (2021-2022). Evaluar la reducción de PI que la inclusión del cfDNA ha supuesto y compararlo con la tasa de detección del protocolo anterior (PA).

**Material y Método:** Estudio retrospectivo multicéntrico (6 centros hospitalarios), en gestantes atendidas entre 2021 y 2022. El cribado de aneuploidías prenatales del primer trimestre incluye la medición de Srm-Coriogonadotropina(cadena beta libre); c.sust.arb. y Srm-ProteínaA plasmática asociada a la gestación;c.sust.arb., y la translucencia nucal ecográfica. Analizadores cobas e801/ E170-SSdwLab6, Roche® y VeriSeq NIPT, Illumina®. El protocolo clasifica los resultados en: riesgo muy elevado, elevado, intermedio y bajo. A las gestantes con riesgo muy elevado se les ofrece una PI, a las que presentan riesgo elevado pueden elegir entre un PI o cfDNA, las de riesgo intermedio pueden realizar el estudio cfDNA y a las de bajo riesgo no se les realiza ninguna otra prueba. Anteriormente,

el PA solamente ofrecía una PI a aquellas gestantes con un riesgo elevado.

**Resultados:** Se han realizado un total de 37.090 cribados prenatales de primer trimestre en gestantes, con feto único, durante los años 2021-2022. La media de edad fue de 31,8 [14-52,2] años, y la mediana de 32,2 años. El peso medio de 67,1kg, un 0,68 % con diabetes gestacional, el 10,01 % fumadoras y un 73,2% caucásicas. Respecto a la Trisomía 21, con el protocolo actual se detectaron 86 de 88 casos, (97.7% de detección); si se hubiera aplicado el PA, se hubieran detectado el 92% de los casos. En la Trisomía 18, se detectaron 24 de 25 casos, equivalente a (96% de detección); con el PA hubiera sido del 92%. Para la Trisomía 13, se detectaron 9 de 11 casos (81.8% de detección), y con el PA hubiera sido del 72.7%.

Se realizaron 331 PI: 79.5% biopsias coriales y 20.5% amniocentesis, equivalente a un 0.8% del total de los casos. Aplicando el PA hubieran sido 1390 (3,75%) del total de casos. Por tanto, con el nuevo protocolo se han reducido un 76.2% los PI, 1059 menos que con el PA.

**Conclusión:** La inclusión del  $c_f$ DNA en el protocolo de cribado prenatal en el primer trimestre de embarazo, del sistema público de salud durante los años 2021- 2022, ha tenido un impacto muy beneficioso en la detección de trisomías, con una detección muy elevada para las Trisomías 21, 18 y 13. Así también es significativa la reducción en el número de PI (76,2%), si se compara con el PA.

Los datos de este estudio corroboran los beneficios de la inclusión del  $c_f$ DNA en el protocolo actual. Con los puntos de corte de 1:250 - 1:1100, que acotan el riesgo intermedio, se ha alcanzado una tasa de detección del 97.7%, consolidándolos como adecuados.

#### Bibliografía:

1. Pös O, Budiš J, et al. Recent trends in prenatal genetic screening and testing. F1000Research. 2019 May;(764):1-10.
2. Suci ID, et al. Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies. J Med Life. 2019 Jul-Sep;12(3):221-224

167

### EVALUACIÓN DE LOS ESPERMIOGRAMAS REALIZADOS EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

N.L. Hernández Martínez, R. Jáñez Carrera, A. Andriño García.

*Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.*

**Introducción:** El espermiograma es la única herramienta comúnmente aceptada para el estudio del potencial fértil del varón. Se trata del análisis del semen según los criterios de la OMS basado principalmente en: concentración, movilidad, vitalidad y morfología espermática.

**Objetivo:** Estudio descriptivo de los espermiogramas realizados en nuestro laboratorio de Andrología durante los años 2021 y 2022.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal.

Búsqueda mediante el software Omnim (Roche Diagnostics®) de los espermiogramas realizados de Enero 2021 a Diciembre 2022.

El análisis del espermiograma se realizó siguiendo las indicaciones de la quinta edición del Manual de la OMS.

Para el informe de resultado del Espermiograma se

utilizaron los valores de referencia y nomenclatura indicados en el Manual de la OMS.

Para el estudio descriptivo se empleó el programa SPSS,

**Resultados:** Se realizaron 296 espermiogramas correspondientes a 266 pacientes de una edad media de 36 años (19 – 60).

241 fueron solicitados desde el Servicio de Ginecología, 52 por Urología y 3 desde Oncología.

Los informes de resultados de muestras de espermiograma fueron los siguientes:

140 sin alteraciones espermáticas (normozoospermia).

44 presentaban baja movilidad espermática (astenozoospermia).

17 alteración en la movilidad y morfología (astenoteratozoospermia).

23 alteración de la movilidad y concentración (oligoastenozoospermia).

9 alteración de la movilidad, concentración y morfología (oligoastenoteratozoospermia).

6 baja concentración y alteración en la morfología (oligoteratozoospermia).

24 baja concentración espermática (oligozoospermia).

13 muy baja concentración espermática (menos de 100000 espermatozoides/mL = criptozoospermia).

2 alteración en la vitalidad, movilidad y morfología (necroastenoteratozoospermia).

18 muestras no se observaron espermatozoides (azoospermia).

**Conclusión:** Cerca de la mitad de los Espermiogramas realizados presentan alguna alteración en los parámetros seminales (52,70%), siendo la astenozoospermia la alteración más frecuente en nuestro medio (14,87%).

#### Bibliografía:

- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. (2010) pág. 7 58 y 223-225.

168

### EVALUACIÓN DEL RATIO SFLT-1/PLGF COMO DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

H.A. Sanz Barriga, M. Herraiz López, L. Maceda García, S. Lapeña García, C. Tenreiro Gonzalez-Llanos, S. García-Valdecasas Gayo, S. Molina Blas, A. Pascual Fernández.

*Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.*

**Introducción:** La preeclampsia (PE) es una complicación del embarazo que puede producir daño renal, hepático, alteraciones neurológicas, hematológicas y disfunción útero-placentaria, diagnosticada por hipertensión y proteinuria.

La proteinuria se calcula en orina de 24 horas, pero su recolección es incómoda, retrasa el diagnóstico y puede conducir a interpretaciones erróneas por una recogida inadecuada, por lo que se utiliza el cociente proteínas/creatinina (P/C) en orina de micción espontánea como alternativa.

Se ha comprobado que los niveles séricos de la tiosincinasa-1 soluble similar a fms (sFlt-1), proteína antiangiogénica, se encuentran elevados en embarazadas con PE, mientras que los niveles del factor de crecimiento placentario (PIGF) están disminuidos, por lo que el cociente

entre ambas ha demostrado utilidad en el diagnóstico de PE.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del ratio sFlt-1/PIGF como diagnóstico de PE tras su implantación en el Laboratorio de Urgencias de nuestro hospital.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de las peticiones con ratio sFlt-1/PIGF realizadas en nuestro laboratorio, tras un año de su implantación, comparando los resultados con el cociente P/C y analizando su repercusión clínica.

Los datos se obtuvieron del programa Servolab4, exportándolos a Excel, y revisando la historia clínica en HCIS de los casos con ratio sFlt-1/PIGF patológico.

Las determinaciones de sFlt-1 y PIGF se realizaron mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en el analizador Cobas e411 (Roche Diagnostics®), y las concentraciones de proteínas y creatinina en orina se determinaron mediante los métodos de rojo de pirogalol-molibdato y de Jaffé modificado, respectivamente, en el analizador Dimension EXL (Siemens Healthineers®).

**Resultados:** Se realizaron 526 peticiones de 264 pacientes, de las cuales 127 peticiones correspondían a 77 pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias con sospecha de PE. En 38 de ellas, el resultado del cociente sFlt-1/PIGF fue <38, por lo que se descartó PE.

En la tabla se muestra el número de pacientes, correspondientes a cada grupo de riesgo, según el valor del cociente sFlt-1/PIGF y la edad gestacional, así como el número de esas pacientes que tenían un cociente P/C patológico.

Riesgo	Semanas de gestación	sFlt-1/PIGF	Pacientes	P/C ≥0,3
Riesgo de PE en las próximas 4 semanas	<34	38-85	1	0
	≥34	38-110	23	9
Alta probabilidad de PE	<34	85-655	6	0
	≥34	110-201	5	5
PE muy probable en 48h	<34	>655	2	2
	≥34	>201	2	1

Según estos datos, 39 pacientes tenían PE o alto riesgo de PE utilizando el resultado del cociente sFlt-1/PIGF, pero sólo 17 de ellas tenían un ratio de P/C ≥0,3. De las 22 pacientes restantes (ratio de P/C <0,3), 17 tuvieron clínica y complicaciones compatibles con PE y se ingresaron para control y/o finalización del embarazo.

**Conclusión:** De los resultados obtenidos en este estudio se puede concluir que la implantación del cociente sFlt-1/PIGF en el Laboratorio de Urgencias ayudó a detectar casos de PE que no se hubieran diagnosticado con el ratio P/C y, dada la importancia del diagnóstico temprano de PE por su repercusión clínica, creemos que es una prueba que debería estar disponible en todos los Laboratorios de Urgencias.

#### Bibliografía:

- Kamińska, J. "Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice". *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Vol 57. 5ta Ed. Año 2020. Pg 345-364.
- Maesa, J. "Validez diagnóstica del ratio sFlt-1/PIGF en la identificación de la preeclampsia: una revisión sistemática". *Clínica e Investigación en Ginecología y*

*Obstetricia*. Volumen 47. 1ra Ed. Año 2020. Pg 30-37.

- Stepan, H. "Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice". Vol 45. 3ra Ed, Año 2015. Pg 241-246.

#### 169

### FAMILIA PORTADORA DE MUTACIÓN PARA MUCOPOLISACARIDOSIS III-B. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

M. Mujika Martikorena, R. S. De La Maleta Úbeda, M. Rodríguez Albo, J. Sánchez Maggiora, A. Matilla Gutierrez, J. Núñez Rodríguez, S. Delgado Cuesta, M.D. Badía Carnicero.

*Hospital Universitario, Burgos.*

**Introducción:** La mucopolisacaridosis tipo III (MPS III, síndrome de Sanfilippo) es un trastorno causado por la deficiencia de alguna enzima que participa en la degradación del glucosaminoglicano heparán-sulfato. En base al déficit enzimático involucrado, se reconocen cuatro subtipos de MPS III (A-D). Con patrón de herencia autosómico recesivo, es una enfermedad rara y por ahora de progresión incurable, que desde edad muy temprana afecta principalmente al sistema nervioso y al músculo-esquelético.

**Exposición del caso:** Niña de 2 años que acude a consulta neuropediátrica por sospecha de mucopolisacaridosis al presentar retraso psicomotor, afectación musculoesquelética y fenotipo toscó. No existen antecedentes de interés en la familia, pero es hija de padres consanguíneos (primos).

Se efectúa un estudio analítico general, junto a cuantificación de mucopolisacáridos en orina por HPLC-MS/MS, observándose excreción elevada de heparán-sulfato. Asimismo los análisis enzimáticos pertinentes, concretan el déficit de N-acetilglucosaminidasa en plasma. Para completar y confirmar el diagnóstico, se precisa estudio molecular del gen NAGLU en el cromosoma 17q21. Mediante secuenciación masiva se detecta la mutación c.874G>A (p. Gly292Arg) en homocigosis, que en la base de datos HGMD se encuentra asociada al síndrome de Sanfilippo (MPS-IIIB) y en ClinVar a variante probablemente patogénica.

Una vez llegados al diagnóstico, se procede al estudio familiar. Padre, madre y hermana resultan portadores sanos de la variante en heterocigosis.

Pese a ser informados de sus opciones reproductivas y de la posibilidad de diagnóstico prenatal, la pareja rehúsa su uso en siguientes embarazos por motivos religiosos. Post-nacimiento a las dos nuevas hijas se les detecta la mutación c.874G>A en homocigosis, siendo por lo tanto afectas.

**Discusión:** El laboratorio clínico tiene un papel muy importante a la hora de establecer con certeza el diagnóstico de trastornos metabólicos congénitos como las mucopolisacaridosis. Además de detección del acúmulo de glucosaminoglicano y del déficit enzimático concreto; actualmente, el estudio genético es fundamental para identificar el gen mutado y proceder al despistaje familiar.

Conocer el estadió de portadores en los padres permite estudiar a hijos, para confirmar la enfermedad en fases presintomáticas y comenzar tratamientos potencialmente curativos u otras terapias experimentales que podrían limitar la expresión de la enfermedad. En ausencia de un

tratamiento eficaz, el diagnóstico prenatal es la única opción disponible para los individuos con riesgo de transmitir el síndrome.

En este caso, en cada embarazo existe 75% de probabilidad de presentar un hijo sano (25% no portadores y 50% portadores sanos) y 25% de presentar un niño con enfermedad de Sanfilippo. Aun habiendo definido el gen y la mutación precisa, y si bien el desarrollo de la tecnología molecular posibilitaría a esta familia beneficiarse del conocimiento prenatal de la enfermedad; el principio de autonomía debe prevalecer.

Como profesionales de la salud, no debemos perder de vista que el diagnóstico genético y sobre todo el prenatal, es problemático en muchos aspectos, tanto desde la perspectiva médica, como desde la ética y social. No solo intervienen intereses relacionados con la salud, sino también variadas creencias religiosas y posturas filosóficas, que pueden limitar nuestra labor clínica.

#### Bibliografía:

- Valstar MJ, Bruggenwirth HT, Olmer R, Wevers RA, Verheijen FW, Poorthuis BJ, Halley DJ, Wijburg FA. Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 759-767.
- Hopwood JJ. Prenatal diagnosis of Sanfilippo syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 148-150.

## 170

### ICSI VS. PICS. ¿EXISTEN DIFERENCIAS EN CUANTO AL ÉXITO EN TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA?

F.M. Cabrera Hurtado<sup>1</sup>, J.B. Fructuoso Martínez<sup>1</sup>, X. Aparisi Domingo<sup>1</sup>, M.J. Moyano Gallego<sup>2</sup>, M.V. Peña García<sup>2</sup>, J. Lorente González<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>H.G.U. Ciudad Real, Ciudad Real; <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción:** La PICS (Physiological IntraCitoPlasmatic Sperm Injection) es una novedosa técnica de reproducción asistida en la que se introduce un espermatozoide directamente en el citoplasma ovocitario. La diferencia fundamental con la más conocida ICSI (IntraCitoPlasmatic Sperm Injection) radica en que durante el proceso se seleccionan aquellos espermatozoides fisiológicamente maduros y más aptos para la fecundación del ovocito mediante la detección de la expresión del receptor de ácido hialurónico en su membrana.

Este receptor será utilizado por el gameto masculino para atravesar la matriz ovocito-cúmulo, está implicado en procesos de capacitación y constituye un marcador de madurez del mismo y se detecta por la adsorción del espermatozoide a una placa con gotas de un material

sintético muy similar al ácido hialurónico, pudiéndose recoger después aquellos que se unan para la microinyección

**Objetivos:** Comparar los resultados de la aplicación de ambas técnicas en parejas que no han tenido éxito sometándose anteriormente a ICSI.

**Material y método:** En primer lugar, un cierto número de pacientes se someten a ICSI como método de reproducción asistida y, de ellas, el porcentaje que no logra el éxito en el proceso (1 o 2 ciclos) se somete posteriormente a PICS.

Dividiendo al total de pacientes en sometidas a PICS (n = 32) y no sometidas a PICS (n = 42) se calculan en ambos grupos diversos parámetros con los que se analiza tanto la cantidad de embriones generados como la calidad de los mismos.

Posteriormente, mediante el *software* de análisis estadístico SPSS Statistics 29 de IBM se realiza una comparación de medias utilizando un test t de student (previa confirmación de normalidad de los datos mediante un test de Shapiro-Wilks) para detectar si hay diferencias significativas entre las dos técnicas en cada parámetro. También se realiza un test de igualdad de varianzas de Levene.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos no evidencian la existencia de diferencias significativas en cuanto a la cantidad de embriones generados utilizando cualquiera de las dos técnicas (ovocitos fecundados p=0,1765), sin embargo, si que se demuestran en cuanto a la calidad de dichos embriones, siendo mayor en los generados por PICS (embriones de buena calidad p=0,0041).

Este hecho hace que se disponga de mayor número de embriones para la transferencia en fresco (p=0,0001) y aptos para su congelación (p=0,0075) que en los ciclos en los que se utilizó la ICSI tradicional.

En vista de todo lo anterior, podemos concluir que la utilización de la PICS como técnica para la fecundación mejora los resultados de fecundación *in vitro*-ICSI (FIV-ICSI) en pacientes con malos resultados en ciclos anteriores por técnicas tradicionales.

#### Bibliografía:

- Lepine S. *et al.* "Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction". *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7 (2019)
- Chabchoub I. *et al.* "DOES PHYSIOLOGICAL SELECTION OF SPERMATOZOA FOR ICSI (PICS) IMPROVE IVF OUTCOMES ?". *Elsevier Vol. 118 Issue. 4 (2022) páginas e144*
- Alegre L. "Sperm selection with hyaluronic acid (PICS) improves efficiency of IVF cycles". *Elsevier Vol. 112, Issue 3 (2019) páginas e283-e284*

	Metafases II	Ovocitos fecundados	Embriones de buena calidad	Ciclos sin transferencia	Embriones transferidos	Ciclos con embriones congelados
PICS	6,43	4,25	1,5	7	1	11
NO PICS	5,69	3,52	0,6	17	1,31	4
p	0,34	0,1765	0,0041	0,28	0,0001	0,0075

(Comunicación 170)

171

### IMPACTO DE LA ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE CRIBADO PRENATAL DE SEGUNDO TRIMESTRE DE CATALUÑA: RESULTADOS DEL AÑO 2022

J. Julian, N. Medina, E. Casals, J. Sainz De Medrano, J. Faneca, I. Mercade.

*Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

**Introducción:** El cribado prenatal de segundo trimestre es una prueba que se realiza durante el embarazo (14-20 semanas) para detectar las trisomías más frecuentes en el feto (T21,T13,T18). Se determina el riesgo de afectación a través del cálculo que tiene en cuenta la edad materna (EM) en el momento del parto y los resultados de 4 parámetros bioquímicos (alfafetoproteína, estriol, inhibina A, beta-hCG libre).

En el año 2019 se implantó una actualización del "Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya", en el cual se modificaba la clasificación de riesgos y se añadía la opción de realizar un test no invasivo (NIPT). Los riesgos del protocolo anterior se dividían en riesgo elevado  $\geq 1/250$  y riesgo bajo  $< 1/250$ , en cambio, el actual, diferencia entre riesgo muy alto ( $< 1/10$ ), riesgo alto ( $1/10-1/250$ ) ofreciendo a las gestantes realizarse una prueba invasiva (PI) o un NIPT, riesgo intermedio ( $1/251-1100$ ) en el que la gestante se puede hacer NIPT y por último riesgo bajo ( $< 1/1101$ ).

**Objetivos:** Evaluar el impacto que ha producido el cambio del protocolo de cribado en la cantidad de PI realizadas, tasas de detección y adicionalmente analizar los datos del año 2022.

**Material y métodos:** El análisis de alfafetoproteína, estriol libre y beta-hCG libre ha sido realizado por inmunofluorescencia (DELFIAXpress) y la inhibina-A por quimioluminiscencia (Acces 2). Los riesgos han sido calculados con el software LifeCycle.

**Resultados:** Se realizaron 2650 cribados prenatales de segundo trimestre a lo largo del año 2022. La EM de las gestantes fue de  $31,2 \pm 6,7$  (media  $\pm$  desviación estándar (DE)).

Con el protocolo anterior se hubieran realizado un total de 279 PI, con una tasa de detección de 64% (7/11). Había 4 fetos con un riesgo intermedio (según el protocolo actual) a los cuales no se les habría detectado la trisomía 21. Con el protocolo actual se realizaron 44 PI lo que supone una reducción del 84% y una tasa de detección del 100%. En esta población no se detectaron fetos afectados de T13 o T18.

En la tabla se desglosan los resultados.

**Conclusiones:** La incorporación del nuevo protocolo con el NIPT ha permitido un aumento de la tasa de detección con una marcada reducción de los PI.

#### Bibliografía:

- Carlson LM, Screening and Diagnostic Tools, Obstet Gynecol Clin North Am, 44-2. 2017, 245-256.
- Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya. Any 2018. V.3. Edita: Secretaria de Salut Pública. 2ª edició Barcelona, juny de 2018.

172

### PREVALENCIA DE DIABETES GESTACIONAL EN MUJERES DE EDAD IGUAL O SUPERIOR A 35 AÑOS

R. Gómez Molina, E. Prada De Medio, V. Martínez Madrid, M.C. Calderón Alvia, M. Guerrero Llobregat, I. Pereira González, E. Colastra Ugena, A. García Narbón.

*Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.*

Riesgo	n	EM (DE)	Procedimiento	n	Resultado	Decisión	Nacimiento
MUY ALTO	15	40,5 (6)	PI	6	6 BR		Fetos sanos
			NIPT	6	4 BR 2 AR (T21)	No interrupción Renuncia a PI	Fetos sanos 1 feto afecto 1 óbito fetal
			Renuncias	3			1 feto sano 2 óbitos fetales
ALTO	263	37,2 (6,4)	PI	25	3 AR (T21)	ILE	
			NIPT	225	216 BR 2 AR (T21) 2 AR (T13)	No interrupción PI	Fetos sanos 3 fetos sanos 1 feto afecto T21
			Renuncias	13			Fetos sanos
INTERMEDIO	499	34,1 (6,2)	PI	5	5 BR	No interrupción	Fetos sanos
			NIPT	475	470 BR 5 AR (T21)		
			Renuncias	15		1 renuncia PI	Feto sano
			Abortos espontáneos	4			Fetos sanos
			BAJO	1873	29,4 (6,1)		

BR: bajo riesgo; AR: alto riesgo; ILE: interrupción legal del embarazo. (Comunicación 171)

**Introducción:** La edad igual o superior a 35 años en el momento de gestación se asocia a un mayor riesgo de padecer diabetes gestacional (DG). Las pruebas de detección se realizan entre la semana gestacional 24 y 28, pero en caso de pacientes de riesgo se realiza, adicionalmente, en el primer trimestre. En España su prevalencia oscila entre 7-14%, aunque varía según los criterios utilizados para su cribado. Según la estrategia en dos pasos de la National Diabetes Data Group (NDDG), a mujeres con un test de O'Sullivan positivo (glucosa  $\geq 140$  mg/dL), se les administra una Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) de 100 g y se mide glucemia plasmática basal, a los 60, 120 y 180 minutos. Se considera que la paciente tiene diagnóstico positivo cuando dos o más puntos son superiores a los valores establecidos (190, 165 y 145 mg/dL respectivamente).

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de la diabetes gestacional en mujeres embarazadas de 35 años o más.

**Material y método:** Estudio retrospectivo del cribado de DG durante el año 2022 en el que se comparó la prevalencia de DG en mujeres de edad igual o superior a 35 años frente a las gestantes de menor edad. La cuantificación de la glucosa plasmática se hizo en el autoanalizador Cobas c702 (Roche Diagnostics). Los datos se recogieron desde el Sistema Informático del Laboratorio Modulab (Werfen) y se procesaron mediante una hoja de cálculo de Excel.

Se incluyeron en el estudio las mujeres gestantes con un test de O'Sullivan positivo. Se recogieron los datos de glucosa plasmática basal y tras 1, 2 y 3 horas. Se excluyeron las pacientes que no pudieron concluir la prueba. En el caso de repetirse la prueba, solo se tuvieron en cuenta los últimos resultados. Si la glucemia basal fue superior a 126 mg/dL, se interrumpió la SOG y el resultado se consideró positivo.

**Resultados:** Se realizaron 1436 test de O'Sullivan, de los cuales el 34,6% fueron mujeres gestantes de 35 años o más. El 40,8% de las mujeres con edad avanzada obtuvo un resultado positivo, mientras que este fue igual o superior a 140 mg/dL para el 21,7% de las mujeres embarazadas con menos de 35 años. En un segundo cribado, se obtuvo un resultado superior al menos a dos de los valores establecidos de SOG 100 g para el 24,1% de las gestantes con edad igual o superior a 35 años, y para el 19,5% de aquellas con menos de 35 años. Esto supone que el 9,8% de las mujeres con 35 años o más fue diagnosticada de DG, mientras que el diagnóstico fue positivo para el 4,2% de las mujeres con menos de 35 años.

**Conclusiones:** La prevalencia de DG en embarazadas con 35 años o más es superior a la de las mujeres gestantes de menor edad. Por otra parte, habría que evaluar otros factores de riesgo de DG (obesidad, antecedentes, HbA1C...). Además, los resultados podrían variar aplicando otras estrategias de cribado.

#### Bibliografía:

1. Maiz N, Plasencia W. Cribado precoz de diabetes gestacional y macrosomía. Prog Obstet Ginecol. 2014;57(10):472-80.
2. Heras Pérez B, Gobernado Tejedor J, Mora Cepeda P, Almaraz Gómez A. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada. Prog Obstet Ginecol. 2011;54(11):575-80.
3. Guía clínica de Diabetes gestacional. Fisterra. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-gestacional/>

## 173

### PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES DEL ESPERMIOGRAMA DE CONSULTA Y ATENCIÓN PRIMARIA

J. Cuenca Alcocel<sup>1</sup>, E. Criado Álamo<sup>2</sup>, S. Bergamo Vazquez<sup>1</sup>, C. González Fernández<sup>1</sup>, L. González García<sup>1</sup>, J. Trapé Pujol<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa; <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** El espermograma es una prueba básica para evaluar la calidad del semen y la fertilidad masculina. Principalmente se evalúa el volumen, concentración, movilidad y morfología de los espermatozoides entre otros parámetros. Pudiendo diagnosticar de hipospermia (volumen bajo), oligozoospermia (concentración espermática baja), azoospermia (ausencia de espermatozoides), astenoospermia (movilidad baja) y teratoospermia (morfología normal baja) cuando los resultados de los parámetros anteriores son inferiores a los límites de referencia del manual de la OMS para el estudio del semen del 2021 (6ª Edición). Estos límites son:

- Volumen: 1.4 mL
- Concentración: 16 millones/mL
- Movilidad progresiva: 30%
- Movilidad total: 42%
- Morfología: 4%

**Objetivo:** El objetivo era analizar la prevalencia de las alteraciones del espermograma en base al manual de la OMS de 2021 solicitados desde Consultas y Atención Primaria (AP).

**Material y métodos:** Se analizaron un total de 127 seminogramas (34 de Consulta y 93 de AP) realizados durante un periodo de 6 meses (septiembre 2022 – marzo 2023) mediante el método manual: medición del volumen con pipeta graduada y observación al microscopio óptico a 40x para evaluar la movilidad en porta y en cámara *Neubauer improved* para la concentración y a 100x para la morfología en portas teñidos mediante tinción de May-Grunwald-Giemsa. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS.

**Resultados:** El 28.3% de los espermogramas realizados (20.6% de consulta y 31.2% de AP) fueron normales (Normozoospermia), el resto presentaba alguna alteración. Los resultados de prevalencia (%) de las distintas alteraciones fueron:

Alteración	Consulta	AP	Total realizados
Hipospermia	17.6%	11.8%	13.4%
Oligozoospermia	38.2%	22.6%	26.8%
Azoospermia	0%	0%	0%
Movilidad progresiva baja	29.4%	31.2%	30.7%
Astenoospermia	29.4%	25.8%	26.8%
Teratoospermia	67.6%	58.1%	60.6%

Se aplicó la prueba Chi-cuadrado para estudiar si había diferencias significativas entre la prevalencia de las alteraciones en los espermogramas de consulta y AP. El resultado fue que en ninguna de las alteraciones estudiadas se encontraron diferencias entre los estudios solicitados desde consultas y desde AP.

**Conclusión:** Como se ha visto en los resultados, tan solo el 28% de los seminogramas analizados no presentaba alteraciones en los parámetros estudiados. Sin embargo, mediante el seminograma no se puede determinar con exactitud si un individuo es infértil, excepto en la azoospermia.

La teratozoospermia es la alteración más frecuente (60.6%) y es uno de los parámetros que más información ofrece sobre la calidad del semen. Morfologías inferiores al 4% tienen una probabilidad menor de producir una gestación natural y se incumpliría uno de los requisitos para realizar una inseminación artificial (IAC). La prevalencia de la oligozoospermia, movilidad progresiva baja o astenozoospermia está entorno al 25-30% de todos los seminogramas analizados y la prevalencia de la hipospermia fue del 13%. A diferencia de la teratozoospermia, con estas alteraciones sí estaría indicado realizar una IAC cuando la recuperación de espermatozoides móviles sea mayor a 5 millones/mL.

Cuanto más parámetros estén alterados en el semen, el riesgo de infertilidad será mayor. La prevalencia en todos los seminogramas realizados que presentaban a la vez oligozoospermia, azoospermia y teratozoospermia fue del 13.6%.

#### Bibliografía:

1. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Sixth edition (2021)
2. Bassas Arnau L. Exploración de la función testicular. *Endocrinología y Nutrición* 2009;56:18–31.
3. Guía de Reproducción Humana Asistida del SSPA. Actualización enero 2022

174

### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS DEL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

M.D.L.M. Calero Ruiz<sup>1</sup>, O. Diz Mellado<sup>2</sup>, A. Sáez-Benito Godino<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; <sup>2</sup>Hospital Alto Guadalquivir, Andujar.

**Introducción:** La detección prenatal de las anomalías genéticas es uno de los grandes retos de la Medicina Fetal actual.

**Objetivos:** Analizar los resultados de las pruebas invasivas realizadas durante el primer trimestre del embarazo en nuestra población de referencia durante el año 2022

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de los resultados obtenidos en las pruebas diagnósticas realizadas tanto en vellosidad corial como el líquido amniótico, derivadas del cribado de aneuploidías del primer trimestre del embarazo durante el año 2022.

Nuestro algoritmo diagnóstico está basado en las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y consiste en:

- riesgo 1:10-1:280: detección de ADN fetal en sangre materna (TPNI)
- riesgo >1:10 o malformaciones fetales o translucencia nucal (TN) >3,5mm: prueba de QF-PCR y cariotipo en vellosidad corial (VC) (en menores de 15 semanas) o líquido amniótico (LA) (mayores de 15 semanas).

El marcador ecográfico (TN) se recogieron de la ecografía de 12 semanas registrada en la historia digital de

la paciente. Los marcadores bioquímicos, Pappa y B-hcg libre se realizaron en semana 8-9 de gestación y mediante inmunoensayo tipo sándwich de electroquimioluminiscencia en el analizador Cobas e411 (Roche). Para el cálculo de riesgo se utilizó programa SdWlab y todos los datos fueron tratados mediante exportación en el SIL (Modulab).

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se solicitaron 1168 cribados de primer trimestre, 1137 (97,4%) presentaron un cálculo de riesgo bajo mientras que los 31 restantes (2,6%) fueron de alto riesgo (riesgo 1:10-1:280), realizándose TPNI y sólo uno de ellos presentó una trisomía 21 libre confirmado por VC.

Las pruebas invasivas indicadas por riesgo >1:10 o por malformaciones detectadas ecográficamente o por TN >3,5mm fueron un total de 40 VC y 13 LA. De ellos todos los LA presentaron tanto QF-PCR como cariotipo dentro de la normalidad. Con respecto a las vellosidades coriales, se detectaron 7 trisomías 21, 1 trisomía 13 y 1 trisomía 18. No se detectó ningún falso negativo por QF-PCR.

Además se observaron una t(4:15), una i(9) y un 47,XXY. Lo que supuso un total de 12 alteraciones cromosómicas de las 40 VC realizadas (30%).

#### Conclusiones:

- La puesta en marcha del TPNI ha supuesto una disminución considerable de las pruebas invasivas indicadas (37%) y sólo se ha realizado una de ellas de manera confirmatoria.
- En el caso de riesgo alto de aneuploidías, con presencia de malformaciones o TN alta se pone de manifiesto la utilidad de realizar prueba invasiva directamente, detectándose un 30% de alteraciones cromosómicas en el grupo de VC.
- Podemos concluir la utilidad de la QF-PCR como técnica "rápida" para la detección de alteraciones cromosómicas ya que no se detectó ningún falso negativo para los cromosomas estudiados (21, 13 y 18, X e Y).

#### Bibliografía:

1. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249-66.
2. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:48-54.

175

### REDUCCIÓN DE LA TASA DE FRAGMENTACIÓN DEL ADN TRAS SELECCIÓN ESPERMÁTICA MEDIANTE SWIM-UP

C. Ramírez Ruiz, D. Martínez Espartosa, P. Fuentes Bullejos.

*Clinica Universidad de Navarra, Madrid.*

**Introducción:** Una de las alteraciones más comunes que afectan al material genético del espermatozoide es la fragmentación de su ADN, con roturas de cadena sencilla (relacionada con esterilidad masculina) o de cadena doble (relacionada con la lenta evolución en el desarrollo embrionario y mayor riesgo de aborto). La OMS en la sexta edición de su Manual de Laboratorio para el Examen y Procesamiento del Semen Humano (1), clasifica la técnica



de fragmentación espermática dentro del análisis seminal ampliado, considerándola una técnica útil en determinadas circunstancias con fines diagnósticos o de investigación.

**Objetivos:** Determinar si el método de recuperación espermática swim-up es capaz de seleccionar espermatozoides con ADN íntegro, de cara a mejorar la calidad seminal en inseminaciones intrauterinas.

**Material y Métodos:** Se analizaron 100 muestras seminales de pacientes sometidos a un estudio de fertilidad de acuerdo con las directrices de la OMS 2021.

Se evaluaron los parámetros seminales convencionales (volumen (por pesada), pH (con tira reactiva de papel pH), concentración (con cámara Neubauer), vitalidad (mediante tinción nigrosina-eosina), movilidad (con microscopía de contraste de fases), morfología (con microscopía campo claro) y fragmentación del DNA (mediante la prueba de dispersión de la cromatina espermática con el kit comercial Halosperm® (2) y microscopía de campo claro).

Para la selección espermática se realizó la Recuperación de Espermatozoides Móviles (REM) mediante swim-up y se evaluó la movilidad, concentración, tasa de fragmentación de los espermatozoides recuperados y tasa REM (número de espermatozoides móviles progresivos recuperados respecto al número de espermatozoides móviles progresivos iniciales).

Los datos se analizaron mediante el test de Wilcoxon para comparar las medias del porcentaje de fragmentación de la muestra basal versus el de la muestra tras selección espermática y se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman para estudiar la asociación entre los parámetros seminales y el porcentaje de fragmentación.

**Resultados:** Los resultados del estudio de fragmentación reflejan un descenso significativo en la fragmentación espermática tras REM frente a la muestra basal (1% (0-2,5) vs. 19% (15-27,5);  $p < 0,001$ ). Además, se observó un incremento significativo en la movilidad progresiva de la muestra tras la selección espermática frente a la muestra inicial (97% (90-98) vs. 34% (18,5-43);  $p < 0,001$ ).

En cuanto al estudio de correlaciones se objetiva que aquellas muestras con mayor tasa de fragmentación espermática tienen peores parámetros seminales, lo que deriva en un menor rendimiento de la recuperación espermática (Tabla 1).

176

## REVISIÓN DE SEMINOGRAMAS SEGÚN LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) EN EL LABORATORIO

E. Ferreira Alonso, C. De Paz Poves, I. Veloso Rodríguez, P. Argüelles Menéndez.

*Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.*

**Introducción:** Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la infertilidad se define como la incapacidad de una pareja sexualmente activa, que no emplea métodos anticonceptivos, de lograr el embarazo en un plazo de 12 meses. Se estima que en torno al 15% de las parejas en edad reproductiva son infértiles y alrededor del 50% de los casos tienen origen en el varón.

El seminograma supone la principal herramienta diagnóstica en el estudio de la infertilidad masculina. Una de las principales dificultades para los laboratorios de andrología es su estandarización. En 2021 se publicó la última edición del manual de la OMS para el análisis del semen. En esta se han modificado los valores de referencia para algunos de los parámetros analizados en un estudio básico del semen, actualmente descritos como quinto percentil de una distribución de hombres fértiles.

**Objetivo:** Evaluar la calidad de las muestras de semen analizadas en el laboratorio, teniendo en cuenta los nuevos puntos de corte de los parámetros espermáticos según la sexta edición del manual de la OMS y comparar los resultados con los criterios de la edición anterior.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 296 seminogramas recibidos en el laboratorio durante el último año. El volumen se midió mediante transferencia de la muestra a un tubo graduado. Se realizó el recuento y la movilidad espermática mediante análisis automático con el sistema CASA SCA®. La vitalidad y morfología se estudiaron de forma manual mediante observación al microscopio óptico con el colorante nigrosina-eosina y con el método panóptico rápido, respectivamente.

Tabla 1. Estudio de correlaciones estadísticamente significativas de la Fragmentación DNA (%) de la muestra basal con los parámetros seminales

	Vitalidad (%)	Espermatozoides inmóviles (%)	Espermatozoides móviles progresivos (%)	Fragmentación DNA (%) (REM)	Concentración REM (*10 <sup>6</sup> spz/mL)	Tasa REM (%)
Rho de Spearman	-0,287	0,472	-0,363	0,386	-0,379	-0,215
p	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$

**Conclusión:** La técnica de selección espermática de swim-up constituye una opción interesante para reducir la tasa de fragmentación espermática y recuperar espermatozoides de mejor calidad sin necesidad de realizar técnicas de mayor complejidad y mayor coste.

### Bibliografía:

1. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6º ed. 2021
2. Fernández et al., J. Androl 24: 59-66, 2003; Fertil Steril 84: 833-842, 2005

**Resultados:** En la tabla se muestran los porcentajes de las muestras con alteraciones para cada parámetro teniendo en cuenta los criterios de cada manual.

La media de edad de los pacientes a estudio fue de 35 años. La alteración con mayor frecuencia fue la astenozoospermia. La hipospermia fue la menos encontrada y, además, no observamos diferencias entre ambos puntos de corte. Observamos que solo un 26% presentó normozoospermia para la edición actual y un 24,7% si tuviésemos en cuenta los criterios anteriores.

Alteración	Edición manual OMS	Punto de corte	Porcentaje (%)
Hipospermia	5ª	Volumen < 1,5 mL	11
	6ª	Volumen < 1,4 mL	11
Oligospermia	5ª	< 15 millones espermatozoides/mL	21
	6ª	<16 millones espermatozoides/mL	23
Astenozoospermia	5ª	<32 % espermatozoides móviles progresivos	66
	6ª	<30 % espermatozoides móviles progresivos	63
Necrozoospermia	5ª	<58 % espermatozoides vivos	50
	6ª	<54 % espermatozoides vivos	49

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta la disminución de los puntos de corte del último manual de la OMS para la movilidad progresiva y la vitalidad, cabe esperar encontrarnos un menor porcentaje de seminogramas con defectos para estos parámetros. Por el contrario, el punto de corte para la concentración aumentó a 16 millones/mL, por lo que observamos un aumento de muestras oligospermicas con los nuevos criterios. Además, observamos un 41% de muestras con defectos en la morfología, parámetro que sigue manteniendo su punto de corte en un 4% de espermatozoides normales.

#### Bibliografía:

- WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. Sixth edition, 2021.
- WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition, 2010.

177

### SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DURANTE LA PANDEMIA DEL COVID-19: ANÁLISIS DE SEMEN DE DONANTES ASINTOMÁTICOS INFECTADOS POR SARS-COV-2

G. Álvarez Corral, M. Molina Romero, M.C. Gonzalvo López, A. Clavero Gilabert, N. Bernat Pedro, C. Martínez Salmerón, I. Leonés Baños, J.A. Castilla Alcalá.

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*

**Introducción:** Diferentes recomendaciones sobre el cribado de SARS-CoV-2 en donantes de semen han sido publicadas, incluyendo la realización de triaje y el estudio de la presencia del virus mediante PCR en muestra nasofaríngea durante diferentes fases en el periodo de donación. Varias sociedades científicas han recomendado la exclusión de donantes con PCR nasofaríngea positiva de los tratamientos de reproducción asistida durante la pandemia COVID-19.

**Objetivo:** Determinar la presencia de SARS-CoV-2 en muestras de semen de donantes asintomáticos infectados por el virus y evaluar si la infección de SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos afecta a diferentes parámetros de calidad seminal.

**Materiales y métodos:** Se realiza PCR nasofaríngea

de SARS-CoV-2 en 1943 donaciones de semen entre enero de 2021 y marzo de 2022. De las 140 PCR nasofaríngeas positivas, se analiza la presencia de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en 84 muestras de semen criopreservadas mediante protocolo de semen total o ready to use (56 muestras fueron desechadas por causas ajenas al estudio). De las 84 muestras analizadas, en 67 se pudieron comparar parámetros de calidad seminal (volumen de semen, concentración espermática y movilidad progresiva), evaluados según las recomendaciones de la OMS 2010, entre la última muestra previa a la PCR nasofaríngea positiva, la muestra del día con PCR nasofaríngea positiva y la muestra consecutiva.

**Resultados:** No se detecta la presencia de SARS-CoV-2 en muestras criopreservadas de semen total ni de ready to use de paciente asintomáticos el mismo día que presentan PCR SARS-CoV-2 nasofaríngea positiva. No se observan diferencias significativas en el volumen seminal, en la concentración espermática y en la movilidad progresiva entre las muestras previas a la PCR nasofaríngea positiva, las muestras obtenidas el día de PCR positiva y las muestras posteriores a la PCR positiva.

**Conclusiones:** La no detección de SARS-CoV-2 en muestras de semen de pacientes asintomáticos infectados con SARS-CoV-2 apoya la seguridad de los tratamientos de reproducción asistida utilizando únicamente el triaje de estas personas.

#### Bibliografía:

- Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS, Veiga A. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. Hum Reprod Update. 2022;14.
- Donders G, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, Stern N, Jacquemyn Y, Ombelet W, Depuydt C. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. Fertil Steril. 2022;117:287–96.
- SEF-ASEBIR. Sociedad Española de Fertilidad y Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción. ASEBIR. Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las clínicas de reproducción asistida. Versión 7. 2022. <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/recomendacionesSeguridad3.pdf>

178

### SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN: A PROPÓSITO DE UN CASO DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

F. Gómez-Bernal<sup>1</sup>, M.C. Martínez-Romero<sup>2</sup>, A.-T. Serrano-Antón<sup>2</sup>, G. Soler Sánchez<sup>2</sup>, Y. Fernández- Cladera<sup>1</sup>, E. Laburu-Dañobeitia<sup>1</sup>, M. Rodríguez-García<sup>1</sup>, P. García-Jiménez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

**Introducción:** El Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) (OMIM #604115) es un trastorno congénito y multisistémico caracterizado por hipercrecimiento con macrosomía, macroglosia, organomegalia, hipoglucemia

neonatal, mayor riesgo de tumores embrionarios y anomalías del desarrollo, en particular defectos de la pared abdominal con onfalocele.

Con una incidencia estimada de 1:13700 nacidos vivos, y siendo mayor en niños nacidos a partir de técnicas de reproducción asistida, está causado por alteraciones genéticas y/o epigenéticas en dos regiones diferencialmente metiladas (DMR) o centros reguladores de impronta (IC1 e IC2) ubicados en la región cromosómica 11p15.5. El IC1 está metilado en el alelo paterno y regula la expresión de los genes H19/IGF2:IG-DMR, mientras que el IC2 se encuentra metilado en el alelo materno e incluye al locus KCNQ1OT1:TSS-DMR.

Existen 4 mecanismos etiológicos: defectos de impronta que causan una disminución de la expresión de KCNQ1OT1 paterno por hipometilación (50-60%) o sobreexpresión de IGF2 paterno por hipermetilación (5-10%), disomía uniparental paterna (20-25%), mutaciones en CDKN1C (5%) ó microduplicaciones/microdeleciones en la región cromosómica 11p15.5 (1-2%).

**Exposición del caso:** Gestante de 16 semanas con hallazgo ecográfico de onfalocele 15x13 mm sin otras anomalías morfológicas evidentes. Se realiza amniocentesis y se procede al estudio genético prenatal.

ArrayCGH (60k): 11p15.5 (2456407-2697162)x1. Se observa una microdelección de carácter patogénico en la región 11p15.5 con un tamaño aproximado de 0,24 Mb que afecta principalmente a los genes KCNQ1 y KCNQ1OT1 y al centro regulador de la impronta IC2.

Al tratarse de una región cromosómica con impronta genómica se procede el estudio molecular mediante análisis de metilación (MS-MLPA) para determinar el origen parental del cromosoma que presenta la deleción.

Se confirma la microdelección en heterocigosis en locus KCNQ1 y la pérdida de metilación en el centro de impronta IC2 (KCNQ1OT1:TSS-DMR) en la región 11q15.5. La pérdida de transcripción de KCNQ1 provoca la pérdida de metilación en el IC2 cuando la alteración se hereda del alelo materno. Este resultado explica los hallazgos clínicos observados en el feto y confirma un diagnóstico de SBW.

La microdelección también se observa en la madre, aunque el alelo deleciónado no afecta al estado de metilación del centro de impronta ICR2. Al detectarse también en el abuelo paterno, se confirma que el alelo heredado en la madre es de origen paterno y por este motivo la madre no presenta fenotipo para SBW.

**Discusión:** Es importante destacar que el diagnóstico prenatal de este síndrome es de gran importancia debido a los riesgos asociados a esta entidad. Permite realizar un seguimiento más estrecho en el embarazo y establecer medidas preventivas frente a las posibles complicaciones, tanto maternas como fetales. Un ejemplo de ello es la posibilidad de mantener las glucemias en un rango adecuado en el neonato para evitar la aparición de daño neurológico, o finalizar la gestación mediante cesárea en casos de macrosomía.

#### Bibliografía:

- Brioude, Frédéric, et al. "Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement." *Nature Reviews Endocrinology* 14.4 (2018): 229- 249.
- Eggermann, Katja, et al. "EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders:

Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndrome." *European Journal of Human Genetics* 24.10 (2016): 1377-1387.

#### 179

### TASAS DE GESTACIÓN EN CICLOS DE INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CONYUGAL SEGÚN EDAD Y NÚMERO DE INTENTOS

L. Pérez Suárez, R. Pliego Morante, A. García Belda, C. González Varea, L. Pascual García, J. Del Río Riego, T. Rodríguez Pérez, M. Segovia Amaro.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

La inseminación artificial es una técnica de reproducción asistida muy utilizada, ya que es sencilla, tiene menor coste y además se trata de un procedimiento menos invasivo que otras técnicas reproductivas como la fecundación in vitro (FIV). Consiste en la introducción, mediante una cánula, de muestra seminal previamente preparada en el útero coincidiendo con la ovulación. Puede ser inseminación artificial conyugal (IAC) o de donante (IAD). Actualmente, en nuestro hospital se realiza un máximo de 4 ciclos de IAC por paciente.

**Objetivo:** determinar la tasa de gestación en los tratamientos de IAC según tres grupos de edad (<32 años, 32 – 35 años y >35 años), así como comparar la tasa de gestación según ciclo de inseminación.

**Material y métodos:** Se calculó la tasa de gestación de los tratamientos de IAC realizados en un hospital terciario entre los años 2018 a 2022, contando como gestación la positividad de la hormona gonadotrofina coriónica humana (BhCG) con valor >50mUI/mL tras dos semanas de la IAC. La muestra de pacientes total fue de 1512, de los cuales 251 tenían menos de 32 años (16,60%), 775 estaban entre 32 y 35 (51,25%) y 486 eran mayores de 35 (32,14%), siendo el máximo de edad con el que se realiza IAC 40 años.

Asimismo, se tuvo en cuenta en qué ciclo de inseminación se produjo gestación.

**Resultados:** La tasa de gestación total tras IAC fue de 11,77%. En los tres grupos de edad seleccionados no se observan grandes diferencias con respecto a la tasa total.

2018-2022	BhCG +	BhCG -	Total	%
<32 años	31	220	251	12,35
32-35 años	87	688	775	11,23
>35 años	60	426	486	12,35
<b>Total</b>	178	1334	1512	11,77

Actualmente está indicado realizar hasta 4 intentos de IAC antes de realizar otras técnicas reproductivas. En la tabla se observa que el porcentaje de gestación presenta un claro descenso desde el primer al cuarto ciclo.

CICLOS	1º	2º	3º	4º
BhCG +	73	47	34	22
%	41,48	26,70	19,32	12,50

**Conclusión:** Se observan unos porcentajes similares entre los tres grupos de edad, siendo un poco menor en el

grupo de edad de 32 a 35 años, aunque puede ser debido al mayor tamaño de la muestra en este grupo. En el grupo > 35 años no se observan inferiores tasas en comparación con los otros dos, por lo que está justificada la realización de IAC hasta la edad actual incluida, observando resultados favorables.

En cuanto a la tasa de embarazo por ciclo, si bien se observa una disminución conforme se avanza de ciclo, la tasa en el 4º y último ciclo es de 12,5%. Un porcentaje considerable de pacientes logra la gestación incluso tras tres ocasiones fallidas, por lo que la realización de 4 ciclos sería una práctica eficiente.

#### Bibliografía:

- The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. Human Reproduction Update, 2009;15(3) 265-77. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp003>.
- Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygen KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE, Hum Reprod, 2005, vol. 20 (pg. 1158-1176).

180

### TEST DE TOXICIDAD DE PRESERVATIVOS ESPECIALES PARA SEMINOGRAMA ANTE UN PROBLEMA DE STOCK

S. Calleja Aznárez, M.C. Ramírez Ruiz, J. Maroto García, A. Sandúa Condado, S. Deza Casquero, P. Fernández Tomás, A. Moreno Álvarez.

Clinica Universidad de Navarra, Pamplona.

**Introducción:** El seminograma es un estudio detallado del semen para evaluar la función reproductiva del hombre y la permeabilidad del tracto genital, así establecer el tratamiento apropiado para la infertilidad. El método de recogida de muestra recomendado es mediante masturbación en un frasco estéril y como alternativa se podría usar preservativos especiales libres de látex y agentes espermicidas (1).

Tanto el manual de la OMS como la ISO 23162:2021 consideran que se debe realizar un ensayo básico de toxicidad al introducir un nuevo material en el análisis del semen. Para ello deben recogerse al menos cinco muestras con alta concentración y buena motilidad, y exponerlas al material existente (control) y al nuevo. El tiempo de exposición a los materiales será como mínimo el doble del tiempo que se expondrán los espermatozoides al nuevo material y evaluar cambios significativos en la motilidad. Si

no se observan, el nuevo material se considerará no tóxico (1,2).

**Objetivos:** Escoger un preservativo alternativo para la recogida de la muestra de semen tras un problema de stock con el preservativo de recogida habitual en nuestro laboratorio (preservativo *Male-FactorPak*).

**Material y método:** Para el estudio se utilizaron 8 muestras de semen capacitadas con una concentración superior a 20 millones de espermatozoides.

Se obtuvieron diferentes preservativos sin latex ni espermicidas, se cortaron en virutas y posteriormente se expusieron a las alícuotas de 150 µL de cada muestra capacitada. Los materiales estudiados fueron: preservativo *Male-FactorPak*, funda ecógrafo *Unidix*; funda ecógrafo estéril *Eurogine*; preservativo *Control Latex free*.

Se evaluó la motilidad de cada alícuota a diferentes tiempos (10, 30, 60 y 120 minutos) realizando recuentos de 200 espermatozoides por duplicado, incluyendo también la muestra capacitada (REM) sin ninguna viruta que fue utilizada como control. La toxicidad sobre la muestra de los distintos preservativos estudiados se determinó empleando el Índice de Motilidad Total (TMI):

$$TMI = \frac{(MT(tx) - MT(t0)) * 100}{MT(t0)}$$

\*Siendo MT(tx) la motilidad total a tiempo "x" y MT(t0) la motilidad total a tiempo 0.

Para el análisis estadístico se realizó un test ANOVA seguido de una prueba post-hoc de Bonferroni. Se consideró diferencias significativas entre los grupos cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los resultados obtenidos se presentan en la tabla.

**Conclusiones:** Tras la rotura de stock, se eligió el preservativo *Control Latex Free* al descartar su toxicidad en comparación con la muestra REM.

Tanto la funda ecógrafo *Unidix* como la funda ecógrafo estéril *Eurogine* muestran toxicidad espermática al evidenciar diferencias significativas en la movilidad respecto al REM, por lo que son rechazadas.

#### Bibliografía:

1. World Health Organization (WHO). 2022. Manual for the examination and processing of human semen. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf>
2. International Organization for Standardization (ISO). 2021. Basic semen examination — Specification and test methods (ISO 23162:2021). Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:23162:ed-1:v1:en>

PRESERVATIVO	TMI 10 MIN		TMI 30 MIN		TMI 1H		TMI 2H	
	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD
REM	-11,55	4,01	-18,83	8,41	-22,75	9,32	-19,12	11,81
MALE-FACTORPAK	-7,84	2,03	-12,60	3,99	-27,62	15,16	-29,22	11,74
FUNDA ECÓGRAFO UNIDIX	<b>-90,72*</b>	23,58	<b>-100,00*</b>	0	<b>-100,00*</b>	0	<b>-100,00*</b>	0
FUNDA ECÓGRAFO ESTÉRIL EUROGINE	-15,30	7,73	-19,23	7,74	-27,76	8,95	<b>-48,35*</b>	20,39
CONTROL LATEX FREE	-10,18	4,32	-16,29	7,46	-26,32	11,16	-30,64	11,37

\* $p < 0,01$  vs REM y resto de colectores tras ANOVA y post-hoc de Bonferroni.

\* $p < 0,05$  vs REM tras ANOVA y post-hoc de Bonferroni.

181

**TRANSFUSIÓN FETOMATERNA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

S. Valderrama Sanz, F.J. Carretero Coca, S. López Diéguez, M.L. Azurmendi Funes, R. Urrea Moreno, S. García Muñoz, R. Jiménez Torres.

*Hospital la Inmaculada del Servicio Andaluz de Salud, Huerca Overa.*

**Introducción:** La transfusión fetomaterna es una entidad poco frecuente y con un gran espectro clínico de presentación, que conlleva una gran morbimortalidad fetal. Es una patología infradiagnosticada, debido a su difícil diagnóstico. Se define como el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna que ocurre principalmente en el final de la gestación. La transfusión fetomaterna masiva se define como la pérdida de más de 150 mL de sangre fetal o el 50% de su volemia. Su frecuencia exacta es desconocida.

**Exposición del caso:** Paciente de 29 años de edad, sin antecedente familiares ni personales de interés, primigesta con gestación de curso normal, grupo sanguíneo materno A positivo y test de coombs indirecto negativo, que acude a urgencias en su semana 39+5 de gestación por disminución de movimientos fetales.

En urgencias se observa pérdida de bienestar fetal por lo que se le realiza una cesárea de urgencia. Se produce el nacimiento de una mujer con 3000 g de peso y test apgar 2/4/9 que precisa reanimación con buena respuesta al minuto. En la analítica destacan los siguientes valores: Hemoglobina: 3.3 g/dL, hematocrito: 11,7%, plaquetas: 184000/uL, leucocitos: 45500/uL. Glucosa: 12 mg/dL, bilirrubina: 1,4 mg/dL, pH: 7,074, Lactato: 14,7 mmol/L. Grupo sanguíneo A positivo y test de coombs directo negativo. Ante estos datos se estableció el diagnóstico de anemia neonatal grave con encefalopatía hipóxico-isquémica grave y sospecha de transfusión fetomaterna. La paciente fue transfundida con varios concentrados de hematíes hasta alcanzar cifras de 11 g/dL de hemoglobina, pero debido al sufrimiento fetal que ha tenido la paciente, finalmente fallece a los dos días de su ingreso en UCI.

Para comprobar la sospecha de transfusión fetomaterna, tras descartar otras entidades como la anemia hemolítica que cursan con anemias graves neonatales, se realiza la medición de hemoglobina fetal en la sangre de la madre obteniéndose un 4,1% de hemoglobina fetal, lo que confirma el diagnóstico de transfusión fetomaterna.

**Discusión:** La etiología de la transfusión fetomaterna es, en la mayoría de los casos desconocida. La incidencia es difícil de establecer por su complicado diagnóstico. La clínica fetal dependerá del volumen de sangre fetal transfundido y de la velocidad a la que se transfunda. Para el diagnóstico de esta entidad es necesario una sospecha clínica que permita orientar las pruebas que se realizan en el laboratorio clínico. Para establecer el diagnóstico se deben realizar pruebas que pongan de manifiesto la presencia de hemoglobina fetal en la sangre materna. Los más usados son el test de Kleihauer-Betke, la electroforesis y la citometría de flujo.

**Bibliografía:**

- Pérez-Moneo P. Síndrome de transfusión fetomaterna. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 82 (1), 2017, 67-69.
- Menéndez Hernando C. Anemia neonatal grave

secundaria a transfusión feto-materna: a propósito de un caso. Archivos Argentinos de Pediatría, 117(2), 2019, e142-e146.

182

**TRISOMÍA DEL CROMOSOMA 15 EN MOSAICO: DISCREPANCIA ENTRE RESULTADOS.**

D. Carmona Talavera, A. Rodríguez Muñoz, M. Quiroga Alarcón, P. Sanz García, S. Climent Estellés, A. Hernando Espinilla.

*Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.*

**Introducción:** Los mosaicos cromosómicos se definen como la presencia de dos o más líneas celulares diferentes en un mismo individuo que provienen de un mismo embrión [1]. Se forman a partir de errores en la división celular o errores de segregación, que generan una segunda línea celular y así originar un cariotipo en mosaico [2].

Algunas anomalías cromosómicas únicamente se pueden encontrar en mosaico, ya que su presencia en línea pura es mortal intraútero [2]. Se han descrito pocos casos de trisomía del cromosoma 15 (chr15) en mosaico en líquido amniótico (LA) y en niños nacidos vivos. En estos casos, el fenotipo descrito varía desde recién nacidos sanos hasta anomalías como retraso del crecimiento intrauterino (CIR), defectos cardíacos congénitos, malformaciones multiorgánicas o dismorfismo craneofacial, entre otros [3].

**Exposición del caso:** Presentamos el diagnóstico, con resultado discrepante entre diferentes pruebas genéticas, de una trisomía del chr15 en mosaico.

Gestante de 35 años (G1). En el triple screening combinado del primer trimestre se obtiene bajo riesgo para las trisomías 21 y 13/18, y alto riesgo de preeclampsia.

En la semana 20 de gestación, la paciente acude a urgencias por disminución de movimiento fetal sin que se evidencie ninguna alteración. En la ecografía del segundo trimestre (20+5) se objetiva un índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas patológico sin anomalía fetal. Posteriormente, otra ecografía de control (25+1) evidencia un CIR (p 5) por lo que se solicita cariotipo, FISH y CGH-array en LA.

El resultado del FISH es de 2 copias para los cromosomas 13, 18 y 21; el CGH-array muestra una trisomía del chr15 en mosaico (arr[GRCh38](15)x3[?]); y el resultado citogenético informa un cariotipo 46,XY en 200 metafases contadas procedentes de dos frascos de cultivo independientes.

Dada la discordancia de resultados, se realiza FISH del chr15 en el LA que confirma un mosaicismo del 11% para la trisomía del chr15. El estudio de disomía uniparental coincide en la presencia de una línea trisómica con un cromosoma materno extra en mosaico.

Ante los resultados genéticos, la paciente solicita la interrupción legal del embarazo.

**Discusión:** La discrepancia entre los resultados del cariotipo y CGH-array observada en este caso podría deberse a la dificultad de la línea celular trisómica para finalizar con éxito el ciclo celular y, por ello, se acabaría seleccionando la línea celular sana en cultivo [3].

En conclusión, se debe tener en cuenta que las líneas celulares anómalas podrían no crecer en cultivo y que, por tanto, en los casos de mosaicismo haya discrepancia entre los resultados obtenidos del estudio de la muestra de LA

directo o tras cultivo. En estos casos, la realización de una tercera técnica arrojaría resultados adicionales que ayuden al diagnóstico.

Con este caso de trisomía del chr15 en mosaico pretendemos aportar mayor información sobre el manejo en el diagnóstico genético prenatal y facilitar la comprensión de estas discrepancias analíticas, ya que pueden suponer un dilema en el asesoramiento genético y en la toma de decisiones de los progenitores.

#### Bibliografía:

- Thompson y Thompson. Nussbaum RL, et al. Genética en medicina, 8ª Ed., 2016, Elsevier.
- Iourov IY, et al. Ontogenetic and Pathogenic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism. Genes (Basel) 2019; 10.
- Chen CP, et al. Mosaic trisomy 15 at amniocentesis: Prenatal diagnosis, molecular genetic analysis and literature review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015 Aug;54(4):426-31.

183

### VALORACIÓN CLÍNICA DEL CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS DE PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO PARA LA DETECCIÓN DE TRISOMÍA 21

N. Barceló Álvarez, A. Caro Pradillos, M.D.L.M. Calero Ruiz.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** El cribado combinado del primer trimestre del embarazo tiene como objetivo la detección de las cromosopatías más comunes (trisomía 21, 13 y 18). Esta actividad de laboratorio debe evaluarse de manera sistemática para detectar cualquier desviación que conlleve una mala aplicación del protocolo diagnóstico establecido por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

**Objetivo:** Conocer la validez clínica de dicho cribado para la detección de Síndrome de Down en nuestra población.

**Material y métodos:** El cribado combinado de primer trimestre consiste en la determinación de los marcadores bioquímicos: proteína plasmática A asociada al embarazo y la fracción libre de la hormona gonadotropina coriónica durante la semana 10 de gestación según fecha de la última regla. Además es necesario la realización de la ecografía de 12 semanas de gestación para conocer la longitud craneo-caudal fetal y su translucencia nuchal (TN).

Estos resultados son tratados por el programa de cálculo de riesgo Sdwlab, con un punto de corte de alto riesgo para ratios mayores de 1:270 para síndrome de Down.

Para casos de alto riesgo se realiza diagnóstico prenatal no invasivo mediante la detección de ADN fetal en sangre materna (en caso de ratio entre 1:50 a 1:270 y sin malformación fetal y con TN <3,5mm) o técnica invasiva (vellosidad corial/líquido amniótico en caso de riesgo mayor de 1:50).

Una vez recibidas todas las pruebas diagnósticas, en casos de alto riesgo, son registradas en el programa SdwLab, así como la decisión adoptada. Además todos los embarazos son seguidos e informamos el resultado postnatal en la pestaña destinada a dicho fin.

Con esta sistemática de trabajo podemos exportar todos los datos de dicho programa y calcular todos los indicadores reflejados a continuación.

El cálculo se realizó durante un periodo de dos años (Octubre 2020-2022).

**Resultados:** Durante dicho periodo se realizaron un total de 2120 cribados de aneuploidías de primer trimestre, con un porcentaje de casos positivos del 3,49% (IC 95% 2,71-4,27), lo que supone 74 casos. La media de edad materna fue de 33,81 años, con casi la mitad (44,9%) mayores de 35 años (952 casos) y un 11,1% mayores de 40 años (235 casos).

La totalidad de los casos diagnosticados de trisomía 21 (14 casos) presentaban TN >3,5mm o algún tipo de alteración morfológica fetal. Todas las pruebas no invasivas resultaron negativas y posteriormente se confirmaron con recién nacidos sanos.

Se detecta una sensibilidad para el test de 97,9% con una especificidad del 98,9%, con una incidencia de 0,63%. La tasa de falsos positivos fue de 4,1% y la de falsos negativos de 1,1%. La eficiencia total definida como el total de casos correctamente clasificados fue de un 95,77%.

#### Conclusiones:

- Se pone de manifiesto la utilidad real de dicho cribado para detectar aquellos casos con riesgo de cromosopatías. De esta manera verificamos la oferta sanitaria realizada para la población gestante.
- Estos datos son acordes a los reflejados por la bibliografía y a los objetivos ideales definidos por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (sensibilidad mayor del 95% con tasa de falsos positivos menor de 5%).

#### Bibliografía:

1. Documento de Consenso de Calidad en el Cribado de Anomalías Genéticas: SEGO, SEQCML, AEDP. Prog Obstet Ginecol 2022;65:193-210.
2. NHS. National Down's syndrome screening programme for England. National specification for risk calculation software and guidance on implementation [Internet]. London: Public Health England publications; 2013 [citado 25 sept 2019]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/downs-syndrome-screening-risk-calculation-software-requirements>
3. Public Health England. Programme Specific Operating Model for Quality Assurance of Antenatal and Newborn Screening Programmes [Internet]. London: Public Health England publications; 2017 [citado 25 sept 2019]. Disponible en: [www.gov.uk/topic/population-screening-programmes](http://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes)

184

### VALORACIÓN DE PROGRAMA DE CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS DEL EMBARAZO DURANTE EL AÑO 2022 EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

M.T. Carande Del Río, M.D.L.N. Barceló Álvarez, A. Caro Pradillos, M.M. Calero Ruiz.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** El diagnóstico prenatal engloba aquellas actividades diagnósticas que estudian la presencia de un defecto congénito, que, según la OMS incluye toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer, aunque pueda manifestarse más tarde, externa o interna, familiar o esporádica, heredada o no, única o múltiple.

**Objetivos:** Analizar los resultados del cribado de cromosomopatías de nuestra población durante el año 2022 y evaluar el cumplimiento del algoritmo diagnóstico propuesto por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de los cribados combinados de primer y segundo trimestre del embarazo solicitados a nuestro laboratorio durante ese año y las pruebas diagnósticas en caso de riesgo intermedio o alto de cromosomopatías fetales.

El marcador ecográfico translucencia nuchal (TN) se recogió de la ecografía de 12 semanas registrada en la historia clínica. Los marcadores bioquímicos, PappA y B-hcg libre, se recopilaron del SIL (Modulab). Dichas pruebas se realizaron en semana 8-9 de gestación y mediante inmunoensayo tipo sándwich de electroquimioluminiscencia en el analizador Cobas e411 (Roche). Para calcular el riesgo utilizamos el programa SdWlab.

Según protocolo de la SEGO:

- En aquellos casos con riesgo intermedio (entre 1:50-1:270 sin alteraciones morfológicas y  $TN < 3,5\text{mm}$ ) se debería realizar estudio de ADN fetal en sangre materna.
- En aquellos casos con riesgo alto (mayor de 1:50 o con alteraciones morfológicas o  $TN > 3,5\text{mm}$ ) directamente se ofertaría prueba diagnóstica invasiva.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se solicitaron 1336 cribados, el 98,8% (1320 casos) del primer trimestre y sólo un 1,2% (16 casos) de segundo trimestre.

De los cribados de primer trimestre, 1191 (90,2%) finalizaron con resultado normal, con gestación única o gemelar.

Las incidencias detectadas fueron: 40 abortos (3%) antes

de la ecografía de 12 semanas, 54 cribados (4,1%) realizados de forma precoz (antes de la semana 8 de gestación), 4 cribados (0,3%) solicitados de forma tardía (pasada la semana 14 de gestación); 31 cribados resultaron patológicos (2,4%), siendo estos complementados con Diagnóstico Prenatal No Invasivo (DPNI): (24 gestantes-77,4%) o con prueba invasiva: biopsia de vellosidades coriales (7gestantes- 22,6%).

De los cribados de segundo trimestre, se dieron 2 resultados patológicos (12,5%) y el resto con riesgo normal (87,5%). Aquellos con riesgo de cromosomopatías, se estudiaron mediante una prueba no invasiva (DPNI) y una amniocentesis, con resultado normal. Estos cribados se realizaron en gestantes con semana gestacional por encima de 14 semanas, no subsidiarias de la realización del primer trimestre.

Por tanto, presentamos 33 pacientes con cribado patológico o de alta sospecha en los que se realizó una prueba invasiva o no invasiva, estableciéndose medidas a favor de la gestante.

**Conclusiones:** Podemos asegurar el correcto cumplimiento del protocolo de la SEGO en las gestantes de nuestra área sanitaria.

Además, la indicación de pruebas invasivas se ha visto reducido en un 77,4% de nuestras embarazadas, disminuyendo la ansiedad, el estrés y el riesgo de complicaciones derivadas.

El cribado de segundo trimestre, con menor capacidad discriminativa, se aplica únicamente a aquellas gestantes sin posibilidad de estudio de riesgo en el primer trimestre.

**Bibliografía:**

- GAP-Documento de Consenso de Calidad en el Cribado de Anomalías Genéticas: SEGO, SEQCML, AEDP (2020).

## ENDOCRINOLOGÍA Y HORMONAS

185

## ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE ANDRÓGENOS A LA HORA DE EVALUAR LA TERAPIA DE AFIRMACIÓN DE GÉNERO EN EL HOMBRE TRANS?

G. Velasco De Cos, P. Romarís Villanueva, R.J. García Martínez, M. Ormazabal Monterrubio, N.H. Cahuana Santamaría, M.M. Ruiz García, M.T. García Unzueta.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción:** En la terapia de afirmación del género del hombre trans(TXM), se administran dosis crecientes de testosterona y, a medida que aumenta la dosis de andrógenos, aumentan diversos parámetros bioquímicos como el hematocrito, la creatinina y el PSA. Se desconoce si algún parámetro presenta ventajas en el seguimiento de esta androgenización. El objetivo del estudio es analizar si existe correlación entre los distintos parámetros analíticos de androgenización.

**Material y métodos:** Se obtuvieron muestras de 20TXM al inicio del tratamiento con cipionato de testosterona y tras cada incremento de dosis trimestral de 25 mg, hasta un máximo de 250mg durante un año de tratamiento. Se analizaron la testosterona, la testosterona libre, el estradiol, SHBG, androstenediona y la DHEAS en la plataforma Snibe Maglumi, el PSA y la creatinina en el autoanalizador Siemens atellica y el hematocrito en el analizador Beckman Coulter DXH900. El 3 $\alpha$  androstanediol glucuronido(3 $\alpha$ AG) se analizó mediante ELISA (DRG). Se realizaron correlaciones con la prueba de Sperman entre los distintos parámetros.

**Resultados:** Para el hematocrito, todos los andrógenos analizados estaban significativamente correlacionados, aunque existen diferencias en el Rho ( $\rho$ ) entre cada par. IAL presenta la mejor correlación.

Los niveles séricos de creatinina sólo se correlacionan con la androstenediona, y la DHEAS. Esta correlación disminuye en los TXM ooforectomizados.

Para el PSA, al igual que para el hematocrito, todos los andrógenos mostraron significación en la correlación. La mejor correlación fue para la testosterona, seguida de la testosterona libre. Los demás andrógenos no mostraron una

correlación significativa, aunque el IAF y la androstenediona mostraron una clara tendencia hacia una correlación significativa.

**Conclusiones:** Los distintos andrógenos presentan coeficientes de correlación diferentes en función del marcador utilizado. El IAL obtuvo el mejor resultado con el hematocrito, lo que lo convierte en el parámetro de elección a la hora de evaluar la relación entre una dosis determinada y su aumento. Se obtuvo significación para la creatinina con la androstenediona y la DHEAS y para el PSA con la testosterona y la testosterona libre. Los distintos andrógenos se asocian a parámetros bioquímicos diferentes, por lo que deben valorarse individualmente al evaluar la androgenización en estos sujetos.

**Bibliografía:**

- Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):301-311
- T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. Endocr Rev. 2019;40(1):97-117

186

## A PROPÓSITO DE UN CASO: DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA OVÁRICA PRECOZ EN UNA MUJER ASINTOMÁTICA

B.E. Ulecia Langa<sup>1</sup>, S. Villanueva Curto<sup>1</sup>, L. Criado Gómez<sup>1</sup>, M.D.B. Perez Sebastian<sup>1</sup>, M.D.R. Ulecia Langa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General de Móstoles, Móstoles; <sup>2</sup>Hospital de El Escorial, San Lorenzo de El Escorial.

**Introducción:** La Insuficiencia Ovárica Precoz (IOP) es una patología en la que se produce una disminución precoz de la dotación folicular ovárica, ya sea por la existencia de un número menor al nacimiento o por un aumento en su destrucción. Afecta al 1% de las mujeres menores de 40 años.

Más del 90% de los casos son de origen desconocido, pero puede ser producida por sustancias tóxicas (quimioterapia-radioterapia o tabaco), enfermedades genéticas o autoinmunes (diabetes, Addison o hipotiroidismo). El laboratorio juega un papel esencial en su diagnóstico, ya que se sospecha en función de la clínica o del estudio hormonal.

El perfil hormonal típico de IOP es el hipogonadismo hipergonadotrópico: aumento de gonadotropinas (FSH y LH)

	Glucuronido de androstanediol	Androstenediona	Testosterona	Testosterona libre	SHBG	IAL	Estradiol
PSA(ng/mL)	$\rho=0,113$ $\rho=0,458$ n=45	$\rho=0,219$ $\rho=0,078$ n=66	$\rho=0,274$ $\rho=0,458$ n=45	$\rho=0,347$ $\rho=0,003$ n=71	$\rho=0,101$ $\rho=0,406$ n=70	$\rho=0,204$ $\rho=0,088$ n=71	$\rho=0,033$ $\rho=0,785$ n=71
PSAu(ng/L24h)	$\rho=-0,009$ $\rho=0,960$ n=33	$\rho=0,073$ $\rho=0,677$ n=35	$\rho=0,407$ $\rho=0,003$ n=50	$\rho=0,410$ $\rho=0,003$ n=50	$\rho=-0,72$ $\rho=0,617$ n=50	$\rho=0,377$ $\rho=0,007$ n=50	$\rho=-0,035$ $\rho=0,809$ n=50
Hctr	$\rho=0,553$ $\rho<0,001$ n=44	$\rho=0,412$ $\rho=0,001$ n=66	$\rho=0,556$ $\rho<0,001$ n=71	$\rho=0,545$ $\rho<0,001$ n=71	$\rho=-0,327$ $\rho=0,006$ n=70	$\rho=0,568$ $\rho<0,001$ n=71	$\rho=0,177$ $\rho=0,140$ n=71
Creat	$\rho=0,044$ $\rho=0,771$ n=46	$\rho=0,373$ $\rho=0,002$ n=69	$\rho=0,196$ $\rho=0,097$ n=73	$\rho=0,163$ $\rho=0,168$ n=73	$\rho=0,272$ $\rho=0,021$ n=72	$\rho=0,047$ $\rho=0,694$ n=73	$\rho=-0,237$ $\rho=0,044$ n=73

(Comunicación 185)



y descenso de estradiol y de hormona antimülleriana (AMH).

**Presentación del caso:** Mujer de 36 años acude a realizarse analítica solicitada por su médico de Atención Primaria tras una consulta rutinaria de control por anemia. El examen sanguíneo incluía: hemograma, perfil básico de bioquímica (electrolitos, glucosa, creatinina), metabolismo lipídico, estudio bioquímico de anemia y perfil hormonal (el cual incluía estudio de tiroides y de hormonas sexuales).

Lo más destacable del caso fueron los valores obtenidos en el estudio hormonal, con una cuantificación de FSH de 213 mUI/mL y de LH de 24 mUI/mL (límite superior de la normalidad). Debido a estos resultados desde el laboratorio, ante sospecha de IOP, se decidió ampliar la analítica y determinar el estradiol, el cual se encontraba en niveles menores a los que el analizador podía detectar (<25 pg/mL). Con el fin de evaluar la reserva ovárica se midieron los niveles de AMH, siendo menores de 0.02 ng/mL.

El laboratorio se puso en contacto con el médico peticionario para informarle de los resultados y comunicarle la necesidad de confirmar el diagnóstico determinando nuevamente niveles de FSH y estradiol en el plazo de un mes.

**Discusión:** Cuando se detecta una elevación llamativa de gonadotropinas es esencial cuantificar el estradiol.

En perfiles hormonales de hipergonadismo hipergonadotrópico, en los que se produce elevación de gonadotropinas y de estradiol, es importante hacer un adecuado diagnóstico diferencial, ya que puede deberse a estados fisiológicos, como elevaciones de medio ciclo (en las cuales FSH sería menor de 20 mUI/mL), o a situaciones complejas, como la presencia de adenoma hipofisario secretor de gonadotropinas. Debido a la gravedad de esta última, pese a ser infrecuente, es indispensable descartar esta patología mediante la cuantificación de los niveles de TSH y prolactina.

En el perfil hormonal de hipogonadismo hipergonadotrópico podemos diagnosticar IOP cuando confirmamos en el plazo de un mes la elevación de gonadotropinas y el descenso de estradiol. Es importante determinar la etiología, ya que podría revertirse la situación al solucionar la causa, por ello, es recomendable medir anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y anti-21-hidroxilasa; así como la determinación de glucemia y del cortisol en ayunas.

El laboratorio es clave en el diagnóstico de patologías ocultas en pacientes aparentemente sanos, por lo que es esencial prestar especial atención para que las pacientes asintomáticas no pasen desapercibidas.

#### Bibliografía:

1. Bosquet, J. G. & González-Merlo, J. Ginecología. Elsevier Gezondheidszorg. 2020
2. Hall J.E. Trastornos del aparato reproductor femenino. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. McGraw Hill. 2018
3. R. Braham, S. Christin-Maitre, EMC - Ginecología-Obstetricia, Insuficiencia ovárica prematura, Volume 45, Issue 3, 2009, Pages 1-18.

187

### ADENOMAS HIPOFISARIOS METACRÓNICOS: IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

M.Á. Ruiz Ginés<sup>1</sup>, J.A. Ruiz Ginés<sup>2</sup>, L. Cervera Palou<sup>1</sup>, A.M. López Martos<sup>3</sup>, V. Portillo Maestre<sup>1</sup>, M.C. Gutiérrez Meléndez<sup>1</sup>, L.M. Rueda Durán<sup>1</sup>, D. Benítez Segura<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, Toledo; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; <sup>3</sup>Hospital Ernest Lluch de Calatayud, Calatayud.

**Introducción:** El prolactinoma es el tumor hipofisario secretor más frecuente. Su tratamiento farmacológico radica en el empleo de agonistas dopaminérgicos (AD) como la Bromocriptina o la Cabergolina, muy eficaces en la mayoría de los casos. La resistencia a los AD cursa como la imposibilidad de alcanzar niveles normales de prolactina y/o reducción del adenoma en al menos un 50%.

**Exposición del caso:** Presentamos el caso de un varón de 57 años afectado por alteraciones visuales e hipopituitarismo (año 2019). La RMN hipofisaria mostró un macroadenoma hipofisario quístico de 25×30×27mm con desplazamiento del tallo hipofisario y extensión supraselar, desplazando y comprimiendo el quiasma óptico (cuadrantanopsia temporal superior), así como expansión lateral hacia los senos cavernosos. El estudio hormonal adenohipofisario reveló niveles séricos basales normales: Cortisol 15,5 µg/dL (3,7-20,0); IGF-1 127 ng/mL (93,0-224,0); LH 4,3 U/L (1,14-8,75); FSH 6,9 U/L (1,0-10,5); Testosterona 5,2 ng/mL (1,42-9,22); TSH 2,9 mUI/mL (0,5-4,0); T4L 1,1 ng/dL (0,8-2,0) y una importante hiperprolactinemia 345 ng/mL (7,3-19,4), iniciándose terapia con AD y, posteriormente, cirugía transesfenoidal (resección subtotal), con diagnóstico anatomopatológico de prolactinoma. Posteriormente, los niveles de prolactina se normalizaron (8,48 ng/mL) y la RMN hipofisaria de seguimiento objetivó una marcada disminución del tamaño del tumor hipofisario (9×9×8mm). La agudeza visual mejoró notablemente, al igual que la clínica de hipopituitarismo concomitante. Una nueva RMN de control (año 2021), mostró progresión del adenoma (17×19×15mm), con nueva compresión del quiasma óptico a pesar del tratamiento continuado con AD, manteniendo, sin embargo, los niveles de prolactina dentro de la normalidad (13,2 ng/mL) y el resto del estudio adenohipofisario: Cortisol 14,0 µg/dL; IGF-1 114 ng/mL; LH 7,8 U/L; FSH 9,2 U/L; Testosterona 7,5 ng/mL; TSH 3,1 mUI/mL; T4L 1,5 ng/dL. El paciente fue, nuevamente, intervenido quirúrgicamente mediante resección transesfenoidal endoscópica. El estudio histológico mostró, en esta ocasión, una inmunotinción positiva para gonadotropinas (LH y FSH), pero negativa para HGH, ACTH, TSH, y prolactina. Estos hallazgos permitirían proporcionar una explicación ante la falta de respuesta al tratamiento a los AD.

**Discusión:** Nuestros resultados confirmarían el diagnóstico inicial, de un macroprolactinoma metacrónico (adenoma hipofisario doble) con un microadenoma productor de gonadotropinas. La asociación o la transición de un subtipo de tumor a otro es un fenómeno muy infrecuente (60 casos descritos hasta la fecha), cuya base etiopatogénica radicaría en la aparición de dos expansiones monoclonales adenohipofisarias o intraadenomatosas (tumores ocultos o silentes). La RMN preoperatoria sólo confirmó el componente mayoritario, probablemente,

debido a que el microadenoma era demasiado pequeño para ser detectado. Posteriormente, dicha lesión microadenomatosa, progresó hasta generar la lesión gonadotrófica descrita. Considerando la posibilidad de adenomas silentes (metacrónicos), nos gustaría enfatizar la importancia del estudio endocrinológico durante el seguimiento de estos adenomas, donde las pruebas dinámicas hipofisarias (LH-RH, clomifeno, hipoglucemia insulínica, glucagón, propanolol-ejercicio, metopirona, test de sobrecarga oral de glucosa, test de restricción acuosa) podrían brindar información adicional.

#### Bibliografía:

1. Peculis R et al. J. Case report: recurrent pituitary adenoma has increased load of somatic variants. BMC Endocr Disord. 2020 Jan 29;20(1):17.
2. Taguchi A et al. Metachronous Double Pituitary Adenoma with Altered Transcriptional Factor Profile: A Case Report and Literature Review. NMC Case Rep J. 2021 Oct 7;8(1):657-663.

188

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE CORTISOL LIBRE URINARIO: ORINA PRIMARIA VS ORINA TRAS EXTRACCIÓN DEL CORTISOL CON ACETATO DE ETILO

A. Martí Martínez, H. Lopez Escribano, A. Hervás Romero, A. Lope Martínez, A. Brocal Martínez, E. Rodríguez Borja, A. Pozo Giraldez, B. Monleón Moscardó.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

**Introducción:** El Síndrome de Cushing es una enfermedad endocrina caracterizada por la producción excesiva de cortisol, considerándose una enfermedad compleja que puede cursar con gran variedad de síntomas inespecíficos y solaparse con otras enfermedades comunes, provocando un diagnóstico dificultoso. Su diagnóstico se basa en demostrar la producción autónoma de glucocorticoides en sujetos con sospecha clínica (fenotipo Cushing) o ante un incidentaloma suprarrenal o hipofisario en pacientes asintomáticos o en jóvenes con síndrome metabólico (1).

La medición del cortisol libre urinario es actualmente utilizada como una de las principales pruebas para su diagnóstico. Es conocida la existencia de gran cantidad de interferencias analíticas en su determinación por la presencia en orina de multitud de metabolitos de degradación del cortisol, haciendo necesario el tratamiento de la muestra con una extracción con disolvente orgánico. Debido al aumento de su demanda y al cambio de metodología para su determinación en nuestro laboratorio, se planteó dejar de realizar extracción previa a su análisis.

**Objetivo:** Comparación de resultados entre la determinación de cortisol libre en orina de 24h sin extracción y tras extracción en el analizador Alinity i ci-series (Abbott).

**Material y método:** Se utilizaron 66 muestras de orina de 24h para la determinación de cortisol libre urinario. Los motivos de solicitud fueron: pacientes obesos (34,8%), adenomas suprarrenales (21,2%), incidentalomas (16,7%), seguimiento de pacientes con Síndrome de Cushing intervenido (4,5%), hirsutismo (4,5%), HTA (3%) y adenoma hipofisario (1,5%), entre otras.

Se realizó la determinación de cortisol en muestras de orina primaria y en muestras de orina tras extracción previa

con acetato de etilo, el cual se añade a la orina a partes iguales. Tras centrifugación y recogida de la fase orgánica, se deja evaporar durante 18-20h y se reconstituye el residuo seco con diluyente Multi-Assay Diluent (Alinity i ci-series), para su posterior análisis.

Se estudió la normalidad de las variables mediante el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov. Puesto que la distribución resultante fue no paramétrica para ambas empleamos el coeficiente de correlación de Spearman. Adicionalmente se realizó una regresión lineal utilizando el método de Passing-Bablok.

**Resultados:** En el estudio de correlación obtuvimos un coeficiente de correlación de Spearman de 0,865. Los resultados de la regresión lineal fueron:  $y=0,681x-1,879$ , (IC 95% de la intersección: -0,727 - 5,036; IC 95% de la pendiente: 0,601 - 0,743) y un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de 0,664. Los resultados obtenidos en todas las muestras analizadas fueron negativos, ya que ninguno superó el límite de referencia para la sospecha de Síndrome de Cushing (cortisol en orina > 176  $\mu\text{g}/24\text{h}$ ).

**Conclusión:** En nuestro grupo de pacientes obtuvimos resultados inferiores al punto de corte para sospecha clínica de Síndrome de Cushing tanto en orina primaria como con extracción, observando una buena correlación entre ambos. Con ello se puede concluir, que como prueba de cribado de Síndrome de Cushing, ante resultados negativos, no es necesaria la extracción previa a su análisis con nuestro método. Sería interesante comprobar la concordancia entre los resultados con y sin extracción en muestras con cortisolurias por encima del punto de corte del método.

#### Bibliografía:

1. Gregori Casals, M.D., Cortisol Measurements in Cushing's Syndrome: Immunoassay or Mass Spectrometry?, Ann Lab Med 2020;40:285-296.

189

### ANOMALÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

C.G. Puerto Cabeza, C. García Carro, N. Padilla Apuntate, P. Fernández Lacruz, E.L. Ladislao Herrero, M.C. Carreras Fernández, M.Á. Castillo Arce, M.Á. César Márquez.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) engloban un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómicos, gonadal (testículos y ovarios) y genital (fenotípico) que definen la diferenciación sexual.

Establecer un diagnóstico correcto y clasificación etiológica es clave para ofrecer al paciente una adecuada atención médica y psicosocial multidisciplinar. La actitud terapéutica se basa en la asignación de género, tratamiento médico y/o quirúrgico y transición clínica a adultos.

**Exposición del caso:** Paciente que nace mediante parto eutócico a las 39 semanas de gestación y presenta genitales ambiguos. En la exploración física destacan: genitales externos con importante hipertrofia de clítoris y aspecto de micropene hipospádico, criptorquidia y sin orificio vaginal. Estadío de Prader grado IV.

#### Datos de laboratorio:

- Screening neonatal normal.
- Estudio hormonal a las 48h de vida normal: FSH (1,0 mUI/mL), LH (0,52mUI/mL), Testosterona (1,45 ng/

mL), Testosterona libre (0,0324ng/mL), SHBG (29,3 nmol/L).

- Cariotipo en sangre periférica: 46,XX
- Estudio FISH del gen SRY: negativo.

**Ecografía abdominal:** no se identifican ovarios ni útero; parece identificarse un teste y una estructura que podría estar en relación con cavidad vaginal ocupada.

Atendiendo a las pruebas realizadas, se decide la asignación de género femenino de la paciente.

Se realiza **gonadectomía bilateral**, cuyo estudio anatomopatológico revela que coexiste tejido gonadal tanto femenino como masculino (parénquima testicular con células de Leydig y de Sertoli, rodeada de una corteza constituida por folículos ováricos). Por tanto, el caso se clasifica como anomalía de la diferenciación sexual, con cariotipo normal 46XX debido a anomalías en el desarrollo gonadal, del tipo ovotesticular.

A los 20 meses de edad, se realiza **genitografía con sondaje**, que pone de manifiesto un pene hipospádico con tractoria uretral masculina, morfología y repleción vesical normales.

A los 4 años de edad se realiza una **analítica sanguínea**, con resultados normales de función tiroidea, bioquímica y hemograma. También el estudio hormonal resulta normal y acorde a su edad: FSH (2,19mU/L), LH, Testosterona, Androstenediona, S-DHEA y estradiol indetectables.

A los 5 años de edad, los padres refieren que la paciente tiene comportamientos sociales propios del sexo masculino e incluso ha verbalizado el deseo de ser tratado como varón. Solicitan una **reasignación de género** en sentido masculino, que es aceptada tras la evaluación del caso por parte del equipo multidisciplinar.

En el seguimiento psiquiátrico y psicológico, el paciente muestra una completa conciencia del proceso vivido.

A los 13 años, el paciente presenta una edad ósea acorde. En la analítica destaca hipogonadismo hipergonadotrópico (FSH: 152,18mU/L, LH: 26,22 y Testosterona:0,20 ng/mL), por lo que se comienza el tratamiento con Testosterona 25mg/28días intramuscular.

**Discusión:** Cada caso de ADS presenta una complejidad variable. En nuestro paciente, la asignación de género femenino se realizó al nacimiento en base al criterio genotípico. El resto de pruebas diagnósticas, así como la colaboración familiar y médica multidisciplinar permitieron la reasignación de género masculino. El seguimiento e instauración del tratamiento del paciente se realizaron tras la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

#### Bibliografía:

1. Guerrero-Fernández, J., Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD). *Anales de Pediatría (English Edition)*, 89(5), (2018), 315.e1-315.e19. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.009>

## 190

### APORTACIÓN DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN HIPOTIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO MEDIANTE LA IMPLANTACIÓN DE PROTOCOLOS CONSENSUADOS

E. Cuadrado Galván, G. Pastor Lomo, A. Barreiro Lusquiños, C. Blanco Barros, L.D.M. Rivas Chacón, C. Navea Aguilera.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introducción:** La disfunción tiroidea es la segunda endocrinopatía más prevalente en mujeres en edad fértil, especialmente durante el embarazo. El hipotiroidismo se asocia a efectos adversos materno-fetales y un diagnóstico precoz permite iniciar un tratamiento apropiado.

Desde las sociedades se recomienda un cribado universal de patología tiroidea en el primer trimestre de gestación.

En nuestro hospital hay un protocolo consensuado con el Servicio de Endocrinología: con TSH>2.5 mU/L en analítica de primer trimestre de gestación, se amplía anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (ATPO) para valorar la indicación de tratamiento con levotiroxina, siendo susceptibles de dicho tratamiento gestantes con TSH>4, independientemente del resultado de los ATPO, y con TSH entre 2.5 y 4 con ATPO+.

**Objetivos:** Establecer la utilidad del protocolo implantado en base a la detección de gestantes susceptibles de tratamiento precoz.

**Material y método:** Se estudiaron las peticiones de TSH en analítica de primer trimestre de gestación del último año (mayo de 2022 a abril 2023).

De un total de 1258 gestantes 249 tenían la TSH > 2.5 mU/L y se les ampliaron los ATPO.

Se definen dos grupos de gestantes:

Grupo 1: gestantes con TSH entre 2.5 y 4.0 mU/L.

Grupo 2: gestantes con TSH>4.0 mU/L.

En la Historia Clínica Electrónica se revisó para cada una de estas pacientes si existía diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo previo al embarazo.

**Resultados:** Los resultados se presentan resumidos en las tablas 1 y 2:

GESTANTES	N	% respecto total gestantes con TSH > 2.5	% del total de gestantes
TOTAL	1258	--	100
Grupo 1	189	75.9	15.0
Grupo 2	60	24.1	4.8

**Tabla 1.** Gestantes estudiadas (en nº y %).

GESTANTES CON ATPO+	N	% respecto a su grupo	SIN DIAGNÓSTICO PREVIO (Nº y % respecto a su grupo)	SIN TRATAMIENTO PREVIO (Nº y % respecto a su grupo)
TSH > 2.5	38	15.3	15 (6.0%)	18 (7.2%)
Grupo 1	21	11.1	12 (6.3%)	12 (6.3%)
Grupo 2	17	28.3	3 (5%)	5 (8.3%)

**Tabla 2.** Gestantes con ATPO+, sin diagnóstico ni tratamiento previo de Hipotiroidismo (en nº y %).

El 19.8% de las gestantes analizadas tenía una TSH >2.5 mU/L, el 15.0% entre 2.5 y 4, y casi un 5% mayor de 4.

El 15.3% de las gestantes con TSH >2.5 tenían ATPO+ y el grupo de gestantes con TSH entre 2.5 - 4 con ATPO positivos el 11.1%. Éste es el grupo de interés en el protocolo para la indicación de tratamiento precoz con levotiroxina, junto al grupo con TSH >4, que se trata independientemente del resultado de ATPO. Además, un 7.2% de las embarazadas con TSH >2.5 no tenía tratamiento previo, por lo que se benefician con este protocolo.

**Conclusiones:** La implantación de protocolos consensuados con los servicios clínicos es útil y supone mejoras en el abordaje de pacientes susceptibles de indicación de tratamiento precoz, como es el caso de las gestantes con disfunción tiroidea compatible con Hipotiroidismo. El laboratorio con la gestión de pruebas es una pieza clave en la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de estas pacientes.

#### Bibliografía:

- Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, de la Calle M, Santamaria F. Documento de consenso sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo (SEGO/SEEN). SEGO. Marzo 2022.
- Santiago P, González-Romero P, Martín T, Navarro E, Velasco I y Millón M.C. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). SEMERGEN. 2015; 41: 315-323.

## 191

### CATERISMO DE SENOS PETROSOS INFERIORES EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDIENTE EN VARÓN DE 60 AÑOS

L. Valentín Aragón, S. Castañeda Nieto, D. Rodríguez Cano, C. Macías Blanco, M. Muñoz Calero, F. Rodríguez Cantalejo.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción:** El síndrome de Cushing endógeno es una enfermedad rara (2-3 casos/año/millón de habitantes), con una mayor incidencia en mujeres (3-8 veces superior a los hombres) con una edad comprendida entre los 25-45 años. Está debida principalmente a tumores secretores de corticotropina (ACTH), siendo el adenoma hipofisario el más frecuente. Un valor sérico de ACTH normal/alto con niveles de cortisol elevados apunta a un síndrome ACTH-dependiente.

El *sampling* bilateral de senos petrosos inferiores es el método más sensible para el diagnóstico diferencial entre tumor hipofisario y ectópico, y permite localizar el adenoma dentro de la glándula. Se realiza en pacientes con evidencia bioquímica de hipercortisolismo ACTH-dependiente, que no presentan lesión o es <6mm en resonancia magnética (RMN).

Se colocan catéteres en ambos senos petrosos inferiores y en vena periférica, y se mide la ACTH basal drenada directamente de ambos senos y en sangre periférica. Se estimula con desmopresina intravenosa, y se vuelven a medir niveles de ACTH a los 0, 5, 10 y 15 minutos.

Confirman el diagnóstico de enfermedad de Cushing relaciones ACTH-senos petrosos inferiores/ACTH-periferia  $\geq 2$  en condiciones basales, o ACTH-senos petrosos inferiores/ACTH-periferia  $\geq 3$  en el post-estímulo. La lateralización se define como un gradiente intersinusal  $\geq 1,4$ .

**Exposición del caso:** Varón de 60 años con antecedentes de adenoma suprarrenal derecho en seguimiento por Endocrinología y Nutrición. En revisión, se identifica por RMN lesión suprarrenal izquierda, sin clínica de funcionalidad adrenal. En PET-TAC no se detecta actividad, declarándose sin evidencia de patología tumoral de alto grado.

Se descarta hiperfunción medular e hipercortisolismo mediante determinación de metanefrinas fraccionadas en plasma (valores normales) y pruebas repetidas de supresión con dexametasona, cortisol libre urinario, salivar nocturno y ACTH, obteniéndose:

	1ª determinación	2ª determinación
Cortisol tras 1mg de Dexametasona oral (8:00h) (VN: <1.8 µg/dl)	7.0 µg/dl	No repetido, mala tolerancia
Cortisol salivar (VN: 0.00-0.21 µg/dl)	0.52 y 0.13 µg/dl	0.41, 0.38 y 0.27 µg/dl
Cortisol libre urinario (VN: 21-290 µg/24h)	38 y 48 µg/24h	152, 98 y 24 µg/24h
ACTH (VN: 5.0-45.0 µg/dl)	25 µg/dl	-

Ante estos resultados, se solicita RMN hipofisaria: se halla lesión compatible con microadenoma de 3mm. Se solicita cateterismo de senos petrosos.

El paciente es diagnosticado de enfermedad de Cushing, ya que hay una relación de ACTH post-estímulo  $\geq 3$  (3,13) al menos en una de las muestras (en este caso a los 10 min, donde se presentó el máximo pico). Además, el gradiente intersinusal es a favor del lado izquierdo, siendo mayor a 1.4 a los 10 y 15 minutos.

**Discusión:** Se presenta un caso clínico poco habitual, pues se trata de un paciente varón de 60 años (enfermedad rara más frecuente en mujeres jóvenes). Debido a que el diagnóstico se basa en determinaciones bioquímicas, adquiere gran importancia el Laboratorio Clínico, con el objetivo de utilizar las diferentes pruebas de forma racional y obtener resultados fiables. Igualmente, fue fundamental la activación por parte del laboratorio de las diferentes pruebas en el módulo de pruebas analíticas de la historia clínica electrónica. Éstas fueron consensuadas con los médicos endocrinos solicitantes.

#### Bibliografía:

- Montoya-Escobar, JP. Inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. Medicina & Laboratorio 2013; 19: 411-450

## 192

### COMPARACIÓN ESTACIONAL DE LOS NIVELES DE 25 (OH) VITAMINA D EN UNA POBLACIÓN PROXIMA A LOS 40ª LATITUD

J.A. Allué Palacín<sup>1</sup>, P. Louzao<sup>2</sup>, P. Sánchez Mingo<sup>1</sup>, B. Fernández Zamora<sup>1</sup>, F. Cava Valenciano<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Synlab Diagnósticos Globales, Sevilla; <sup>2</sup>Synlab Diagnósticos Globales, Madrid.

**Introducción:** Desde hace años, numerosas publicaciones han establecido, tanto, la importancia para

la salud poblacional de la 25 (OH) vitamina D, como, su relación con determinadas enfermedades: alteraciones del metabolismo fosfocálcico, e, incluso, enfermedades infecciosas tales como la reciente COVID-19. Los valores de insuficiencia y déficit no están claramente establecidos, aunque se acepta que valores entre 20-30 ng/mL son susceptibles de vigilancia.

Existe una relación entre las concentraciones de 25 (OH) vitamina D y los niveles de radiación UV dependientes de la variación estacional y la situación geográfica del lugar de residencia. Suelen encontrarse diferencias entre verano-otoño frente a invierno-primavera.

Diversos estudios sugieren que la latitud 40° establece un punto de corte a la hora de conocer los niveles poblacionales de 25 (OH) vitamina D.

**Objetivo:** Evaluar si existen diferencias significativas en las concentraciones de 25 (OH) vitamina D según la estación del año en Sevilla, ciudad próxima a los 40° de latitud (37°), con la finalidad de valorar la conveniencia de suplementar con vitamina D en determinadas épocas del año.

**Material y método:** Se extrajeron del SIL las peticiones con determinación de 25 (OH) vitamina D correspondientes a dos momentos: septiembre de 2022 (verano-otoño) y marzo de 2023 (invierno-primavera).

La medición de 25 (OH) vitamina D se realizó en la plataforma analítica Alinity i de Abbott empleando muestras de suero.

El tratamiento estadístico se realizó mediante el programa Medcalc, empleando el test Shapiro-Wilk para verificar si cumplen criterios de normalidad y la prueba U de Man-Whitney para comparar los dos conjuntos de resultados definidos por la época del año.

**Resultados:** Para el grupo de resultados de septiembre de 2022 se obtuvieron 1535 resultados sin diferenciar sexo, correspondientes a pacientes cuya edad se encontraba entre 1 y 98 años. 57 de estos valores son excesivamente altos por lo que se excluyeron al considerarlos outliers.

El grupo de datos del mes de marzo de 2023 está formado por 970 resultados sin distinguir sexo y en un rango de edad entre 1 y 95 años. 35 fueron excluidos por outliers al ser significativamente elevados.

El test de Shapiro-Wilk mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) respecto a una población normal en ambos conjuntos de resultados por lo que se rechazó la hipótesis de normalidad. Por esta razón se aplicó la prueba U de Mann-Whitney obteniendo diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) entre ambos grupos.

Las medianas fueron: 33,27 ng/mL (32,56-34,15) para septiembre de 2022 y 26,28 ng/mL (25,37-26,92) para marzo de 2023. La mediana de marzo se encuentra dentro del rango susceptible de vigilancia/tratamiento dependiendo de la valoración del especialista clínico.

**Conclusión:** Las diferencias encontradas entre las distintas épocas estudiadas resultaron estadísticamente significativas, indicando que no son debidas al azar y sugiriendo que pueden responder entre otras cosas a los diferentes niveles de radiación existentes en las distintas estaciones del año.

Al obtenerse una mediana para marzo inferior a 30 ng/mL resultaría interesante estudiar, en posteriores trabajos, la suplementación de grupos poblacionales especialmente susceptibles a patologías asociadas a niveles bajos de vitamina D.

#### Bibliografía:

- Cashman K.D., 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker

of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population, THEMATIC REVIEW SERIES: 4TH INTERNATIONAL VITAMIN CONFERENCE, 2016.

- Aiyong C., Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants, Front. Nutr., 17 March 2023 Sec. Nutritional Epidemiology Volume 10 - 2023 págs (01-13)

## 193

### COMPLEJIDAD DIAGNÓSTICA EN UN CASO DE SÍNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDIENTE

C.D.J. Rojas Gomez, M.V. Gonzalez Bueno, M.E. Torregrosa Quesada, J. Frances Ferre.

*Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.*

**Introducción:** El síndrome de Cushing (SC) es una enfermedad con baja prevalencia, pero alta morbimortalidad, que se clasifica según su etiología en dependiente o independiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El primer caso, puede ser por tumores hipofisarios, denominándose Enfermedad de Cushing (EC), o por tumores productores de ACTH ectópica (CE).

**Caso clínico:** Mujer de 51 años que consulta por hipertensión arterial refractaria, cefalea intermitente, y debilidad muscular proximal. Destaca en la exploración física facies de luna llena y giba, y en analíticas basales pH 7,49 y potasio 2,80 mEq/L.

Es derivada a Endocrinología ante sospecha de SC, donde ante resultados de pruebas de cribado positivas (cortisol libre orina 24 horas 337,6 µg/24 h [VN:5,0-120,0] y test de Nugent 23,7 µg/dL [VN:<1,8]), solicitan ACTH, dando valor de 108,8 [VN:9-52 pg/mL] además de RMN hipofisaria, con resultado dudoso.

En nuestro centro, en una RMN de mayor resolución, se halla una lesión hipofisaria compatible con un microtumor.

Se realizan pruebas para identificar el origen de la secreción de ACTH: supresión con dexametasona a dosis altas (8mg) más estímulo con CRH, cuyos resultados se muestran en la tabla 1:

	Cortisol (µg/dL)	ACTH (pg/mL)
Pre-frenación	31,2	
0'	19.2	140.9
15'	20.4	155.7
30'	19.7	137.9
45'	18.4	154.7
60'	17.3	151.7
90'	17.2	152.2
120'	17.0	154.3

Tabla 1.

Un cortisol tras supresión no <50% del basal y un incremento de cortisol y ACTH tras estímulo inferiores 20% y 50% respectivamente, sugieren un origen ectópico.

Para completar el estudio se realiza un cateterismo de senos petrosos inferiores (SPI) con estímulo de CRH (tabla II):

	ACTH-Periférica (pg/mL)	ACTH SPI-Derecho (pg/mL)	ACTH SPI-Izquierdo (pg/mL)	Gradiente SPIID/periférica	Gradiente SPII/periférica
0'	131,6	141,5	163,7	1,08	1,24
3'	126,9	148,8	169,8	1,17	1,34
5'	135,7	149,8	173,1	1,10	1,28
10'	150,2	160	193,7	1,07	1,29

Tabla II.

El cociente entre ACTH SPIID o SPII/ACTH periférico en situación basal resultó  $\leq 2$ , y tras estímulo  $\leq 3$ , orientando hacia un CE.

Durante el procedimiento también se mide la prolactina en las diferentes muestras, con la finalidad de valorar el éxito de la cateterización (prolactina SPI/prolactina periférica  $> 1,8$ ) y para reforzar los resultados obtenidos normalizando el valor de ACTH por prolactina (resultado  $< 0,7$  sugiere secreción ectópica).

Tras los resultados, se realiza TAC tóraco-abdominal, hallando nódulo pulmonar en lóbulo inferior derecho, compatible con neoplasia primaria. Tras neumonectomía, se evidencia una normalización en los niveles de cortisol y ACTH. El informe anatomopatológico evidenció un carcinoma bronquial típico de bajo grado.

**Discusión:** El diagnóstico del SC supone un reto, por ser este un proceso progresivo, con síntomas multisistémicos, además de la complejidad de sus pruebas diagnósticas.

Los resultados bioquímicos de nuestra paciente podrían sugerir un origen ectópico de la ACTH. Por otra parte, la presencia de un microtumor hipofisario podría orientar hacia EC. Es por ello, que en este tipo de pacientes, el CSPI cobra una mayor relevancia.

El CSPI, a pesar de ser una técnica invasiva, es un procedimiento seguro y bien tolerado siendo actualmente la técnica *Gold Standard* en el diagnóstico diferencial de SC.

#### Bibliografía:

- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34687601; PMCID: PMC8743006.
- Rubinstein G et al. Time to diagnosis in Cushing's syndrome: a meta-analysis based on 5367 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e12–e22.
- Montoya EJF, Builes MCE, Gutiérrez RJ, et al. Muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrópica. *Medicina & Laboratorio.* 2013;19(09-10):411-450.

## 194

### CONCENTRACIÓN DE CORTISOL EN SALIVA EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE ESTRÉS PERCIBIDO

S. Requena López, M. Arnaldos Carrillo, I. Cebreiros López, J.A. Noguera Velasco, C. Guirao Blázquez, V. Martínez Pina, A.M. Cerón Moreno, L. Márquez González.

*Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

**Introducción:** El cortisol es una hormona esteroidea que secreta la glándula suprarrenal por estimulación de la adrenocorticotropina hipofisaria en respuesta al estrés y a la disminución de glucosa en la sangre. Se ha validado la utilización de saliva como matriz para la determinación de cortisol, permitiendo el diagnóstico de forma no invasiva de enfermedades que cursan con alteración del cortisol (1).

La Escala de Estrés Percibido-10 (Perceived Stress Scale, PSS-10; Cohen et al. 1983) es una encuesta validada para cuantificar el estrés emocional y la capacidad para afrontar los problemas personales, compuesta de 10 preguntas con 5 respuestas posibles que aportan una puntuación posible de 0 a 40 puntos (2).

**Objetivos:** Estudiar la relación entre los niveles de cortisol en saliva y el estrés percibido en una población sana de alumnos del Grado de Medicina.

**Materiales y métodos:** Se tomaron muestras de saliva a 215 alumnos sanos del Grado de Medicina a primera hora de la mañana y se determinaron las concentraciones de cortisol mediante electroquimioluminiscencia con el analizador Cobas801 (Roche®).

Los alumnos cumplieron la encuesta PSS-10 y se establecieron tres grupos en función de la puntuación obtenida: nivel bajo de estrés (0-13 puntos), nivel medio de estrés (14-27 puntos) y nivel alto de estrés (28-40 puntos). El análisis se llevó a cabo mediante el programa SPSS.

**Resultados:** La población estudiada estuvo formada por 215 alumnos (75% mujeres) con una edad media de 20,68  $\pm$  4,97 años.

El valor medio de cortisol en saliva encontrado en la población fue 0,396 $\pm$ 0,245  $\mu$ g/dL y no se observaron diferencias significativas en función del sexo.

Al estudiar los resultados de la encuesta PSS-10 de la población general encontramos una puntuación media de 19,4 $\pm$ 5,8 puntos, lo que se encuadra en un nivel de estrés moderado. Al evaluar la puntuación en función del sexo, las mujeres presentaron un estrés significativamente mayor ( $p < 0,001$ ).

Los niveles de cortisol en cada uno de los grupos se reflejan en la tabla 1, no mostrando diferencias significativas.

Nivel de estrés (Escala PSS-10)	Cortisol Media $\pm$ DS ( $\mu$ g/dL)	p
Bajo (0-13 puntos) n=42	0,429 $\pm$ 0,247	0,466
Moderado (14-27 puntos) n=154	0,393 $\pm$ 0,250	
Alto (28-40 puntos) n=19	0,347 $\pm$ 0,206	

Tabla 1: Concentración de cortisol en función del nivel de estrés percibido.

**Conclusiones:** La población estudiada mostró un estrés moderado según la escala PSS-10, sin embargo, al estudiar los valores de cortisol en función del grado de estrés, no se encontraron diferencias significativas. Esto podría deberse a la heterogeneidad de la población, puesto que la gran mayoría de los sujetos estaban en el grupo intermedio, estando los otros grupos poco representados. Además, la subjetividad inherente a la cumplimentación de la encuesta supone una limitación en la correlación del resultado con los niveles de cortisol.

**Bibliografía:**

1. Clements, A. Salivary cortisol measurement in developmental research: where do we go from here?. *Developmental Psychobiology*, vol. 55-nº3, 2013, 205-220.
2. Cohen, S. Perceived Stress in a Probability Sample of the United States. *The Social Psychology of Health: Claremont Symposium on Applied Social Psychology*, 1988, 31-67.

**195**  
**CONTRIBUCIÓN AL CONTROL DE LA GLUCEMIA DE LOS ANÁLISIS A POBLACIÓN TRABAJADORA**

M.L. Seco Garcia, A. Gomez Alcalde, I. Hernando Nuñez, M. Izaguirre Ascargorta.

*Osarten, Kooperatiba Elkarte, Arrasate-Mondragon.*

**Introducción:** El estudio [Di@betes.es](http://Di@betes.es) mostró que aproximadamente 30% de la población española presenta alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono (MTHC). Considerando su relación con el riesgo cardiovascular (RCV)<sup>1,2</sup>, su detección y seguimiento es clave para la salud de las personas. Los reconocimientos médicos realizados anualmente a personas trabajadoras en sus empresas, constituye una herramienta que contribuye tanto a su detección precoz, como al seguimiento y control de dichas alteraciones.

**Objetivos:** Estudiar la glucemia, y otros parámetros relacionados con MTHC en trabajadores, para valorar la contribución de los reconocimientos médicos laborales, al diagnóstico y seguimiento de sus alteraciones.

**Material y métodos:** Participaron 22236 trabajadores en activo (64% hombres), de 44 años (18-67), con analítica básica en 2022, perteneciente al reconocimiento médico anual.

En los especímenes obtenidos en ayunas por venopunción se determinaron (módulo c501 del autoanalizador CobasÖ6000 (Roche Diagnostics)): glucosa (srm-GLU), fructosamina (srm-FRC), colesterol (srm-COL) y triglicéridos (srm-TRG), HDL-colesterol (srm-HDL). LDL-colesterol (srm-LDL) y colesterol no-HDL (srm-nHDL) fueron calculados. Las orinas de primera hora se procesaron en el analizador CobasÖu601 (Roche Diagnostics).

Se revisaron los análisis anuales del histórico analítico-laboral personal, para su clasificación según valores glucémicos anteriores. En el tratamiento estadístico se emplearon los programas Excel (MicrosoftÖ) y Gretl (SourceForge).

**Resultados:** Clasificación según srm-GLU de 2022:

Srm-GLU (mg/dL)	≥126	110≤GLU≤125 <sup>a,b</sup>	100≤GLU≤109 <sup>b</sup>	<100
GRUPO	GBD <sub>126</sub>	GBA <sub>110-125</sub>	GBA <sub>100-109</sub>	GBN <sub>100</sub>

<sup>a</sup>GABA OMS: 100≤GLU≤125 mg/dL

<sup>b</sup>GABA ADA: 100≤GLU≤125 mg/dL

La revisión del histórico proporcionó la siguiente información:

GRUPO	GBD <sub>126</sub>	GBA <sub>110-125</sub>	GBA <sub>100-109</sub>	GBN <sub>100</sub>	TOTAL
N	245	446	1627	19918	22236
N <sub>historico</sub> <sup>a</sup>	245	445	1627	3060	5373
srm-GLU(mg/dL)	159	115	103	85	89
srm-FRC(mg/dL) <sup>b</sup>	302	252			9
uri-GLU(mg/dL) <sup>c</sup>	837	132			
srm-COL(mg/dL)	200	209	207	196	198
srm-TRG(mg/dL)	177	137	118	95	99
srm-HDL(mg/dL)	48	54	57	62	62
srm-LDL(mg/dL)	117	127	127	115	117
srm-nHDL(mg/dL)	152	154	150	134	137
detección alteración(%) <sup>d</sup>	9	15	35	0	3
alteración MTHC <sub>historico</sub> <sup>e</sup>	91	85	65	15	24
DM <sub>historico</sub> (%) <sup>f</sup>	63	9	0,5	0	1
posible DM <sub>historico</sub> (%) <sup>g</sup>	28	7	2,5	1	2
110≤srm-GLU ≤125 <sub>historico</sub> (%) <sup>h</sup>	0	10	5	1	2
109≤srmGLU ≤100 <sub>historico</sub> (%) <sup>h</sup>	0	59	57	13	17

<sup>a</sup>nº personas con alteración MTHC histórico

<sup>b</sup> si srm-GLU>110 mg/dL

<sup>c</sup>si tira orina positiva (>50mg/dL)

<sup>d</sup>porcentaje personas con alteración MTHC en 2022

<sup>e</sup>porcentaje personas con alteración MTHC histórico

<sup>f</sup>dos o más srm-GLU³126mg/dL histórico

<sup>g</sup>una srm-GLU³126mg/dL histórico

<sup>h</sup>porcentaje personas con la condición indicada en histórico

<sup>i</sup>valores>normalidad

Las personas DM presentaron srm-LDL medio de 115mg/dL, superior al objetivo terapéutico para disminuir RCV. Las personas con srm-GLU³126mg/dL presentaron srm-LDL medio de 202mg/dL, muy superior al valor normal.

**Conclusiones:** 5373 personas (24%) presentaron histórico de alteraciones MTHC. Su seguimiento y control en reconocimientos médicos laborales puede controlar desarrollar futuras enfermedades, sobre todo cardiovasculares.

El 3% fue diagnosticado de alteraciones MTHC (principalmente por GABA).

El 38% de srm-GLU³126mg/dL evolucionó a DM y el 9% fue detectado por primera vez.

El 76% de DM comenzó con GABA, confirmando importancia del seguimiento, pues 17% de los trabajadores presentaron GABA.

329 personas podrían desarrollar DM si se añadieran determinaciones de HbA1c u OGTT.

Srm-LDL y srm-FRC de personas con srm-GLU<sup>3</sup>126mg/dL superaron valores terapéuticos objetivos y de normalidad, respectivamente.

#### Bibliografía:

1. Soriguer F et al, Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the [Di@bet.es](http://Di@bet.es) Study, *Diabetología*, 55, 2012, 88-93.
2. American Diabetes Association, Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 44 (supplement-1), 2021.

196

### DETECCIÓN DE HIPERCALCEMIA POR SISTEMA DE AMPLIACIÓN AUTOMÁTICA DE PRUEBAS DE LABORATORIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Carrasco Mora, E. Cuadrado Galván, C. Blanco Barros, M. De Paula Ruiz.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

**Introducción:** La literatura científica recoge niveles fisiológicos de calcio total sérico entre 8 y 10 mg/dL, hipercalcemia media entre 10 y 12 mg/dL, moderada entre 12 y 14 mg/dL y crisis hipercalcémica entre 14 y 16 mg/dL.

Pacientes con niveles séricos de calcio entre 10,5 y 12 mg/dL pueden ser asintomáticos, pero valores superiores se acompañan de síntomas como deshidratación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad muscular o arritmias cardíacas.

**Exposición del caso:** Mujer de 64 años polimedicaada con antecedentes personales de hipotiroidismo, osteoporosis, e insuficiencia suprarrenal exógena, que acude a urgencias por cuadro de 6 días de evolución de síndrome emético y diarreico, fiebre, dolor abdominal, cefalea, "calambres en la cabeza", debilidad y malestar general.

Se realiza electrocardiograma (observándose taquicardia de 150 lpm), pruebas de imagen y analítica sanguínea completa (bioquímica, hemograma, coagulación y gasometría venosa) en la que se detecta un calcio iónico de 6,77 mg/dL en la gasometría, que se amplía automáticamente en la analítica por ser > 6,0 mg/dL.

El facultativo de laboratorio comunica este valor crítico al médico peticionario y amplía calcio total, albúmina, calcio ajustado por albúmina, fósforo y magnesio (resultados en *Tabla 1*), detectándose hipercalcemia e hipomagnesemia.

Se ingresa a la paciente, pautándole sulfato de magnesio intravenoso y fluidoterapia, con mejoría analítica, clínica y cardíaca a las pocas horas (frecuencia cardíaca de 90 lpm y seriación de resultados analíticos en *Tabla 1*).

Para filiar el origen de la hipercalcemia se determinaron

las concentraciones de vitamina D y PTH, resultando 29 ng/mL y 6,8 pg/ml respectivamente (valores de referencia >30ng/mL para vitamina D y 18,5-88 pg/mL para PTH), descartándose intoxicación por vitamina D e hiperparatiroidismo. Desestimando metástasis óseas por no detectarse alteraciones en las radiografías, se buscaron causas externas consultando la medicación de la paciente, objetivando consumo de *Natecal D* desde hace 9 años, hidroferol desde hace 6 años y *Teriparatida Teva* desde hace sólo dos meses, por lo que se asoció el cuadro clínico a hipercalcemia debida a la introducción reciente de *Teriparatida Teva*, dando de alta a la paciente a los 5 días de su llegada a Urgencias.

**Discusión:** La configuración de ampliaciones automáticas de resultados por el SIL ante valores críticos detectados de parámetros no solicitados, constituye una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento precoz de pacientes con cuadros sintomatológicos inespecíficos.

Este sistema de ampliaciones automáticas permite la intervención instantánea por parte del personal facultativo de laboratorio, tanto para comunicar valores críticos al médico peticionario como para la solicitud eficaz de pruebas necesarias para completar el estudio del paciente.

#### Bibliografía:

- Carroll MF et al. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003 May 1;67(9):1959-66.
- Minisola S, et al. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015 Jun 2;350:h2723.

197

### DETERMINACIONES BASALES DE GONADOTROPINAS COMO CRIBADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ ¿PUEDEN SUSTITUIR AL TEST DE GNRH?

J. Granado León, M.S. Pacheco Delgado, N. González Pereira, C. Sánchez Hernández, I. Molero Vilches, A. Romero Gómez, N.C. Tirado Uyuni, A. Cano Rodríguez.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

**Introducción:** La pubertad es un fenómeno biológico y madurativo comprendido entre la infancia y la edad adulta en el que se obtiene la maduración sexual completa y se alcanza la talla definitiva. Durante su desarrollo pueden ocurrir variaciones como pubarquia prematura, telarquia prematura (TP), menarquia prematura aislada o pubertad precoz (PP).

El diagnóstico diferencial consiste en una evaluación clínica, estudios hormonales y de imagen. La prueba gold

PARÁMETRO	RESULTADO							VALORES DE REFERENCIA
	Inicial	+17h	+1día	+1día+7h	+2días+7h	+3días+7h	+4días+7h	
Calcio total	13,59	10,7	10,19	11	10,68	9,9	9,87	8,20-10,20 mg/dL
Albúmina	3,74	3,43	3,25	3,5	3,31	-	3,45	3,50-5,20 g/dL
Calcio iónico	6,77	-	5,58	5,63	-	5,42	-	4,10-5,30 mg/dL
Calcio ajustado por albúmina	13,8	11,16	10,79	11,4	11,23	-	10,31	8,20-10,20 mg/dL
Fósforo	2,74	-	-	1,33	2,46	-	3,24	2,50-4,50 mg/dL
Magnesio	1,35	1,4	1,34	1,53	1,5	1,33	1,45	1,60-2,60 mg/dL

Tabla 1. (Comunicación 196)



estándar es el test de estímulo con LHRH (Test de Luforán), pero se plantean técnicas de cribado más sensibles y menos invasivas como la LH basal ( $\geq 0.3$  UI/L) y/o LH/FSH ( $>0.6$  en niñas) que sustituyan a la prueba de estímulo.

**Objetivo:** Estudiar si la determinación de LH, FSH y LH/FSH basales pueden servir como cribado para el diagnóstico diferencial de las variaciones del desarrollo puberal en una población de niñas clasificadas mediante el test de Luforán en PP, TP y respuesta prepuberal (RP).

**Material y métodos:** Análisis descriptivo de test de Luforán realizados desde enero del 2015 hasta marzo del 2023 a 220 niñas de entre 3 y 8 años.

Test de Luforán: determinación LH y FSH basales; administración de 100 µg/mL de Gonadorelina (LHRH) vía iv. y determinación de LH y FSH a 20', 30', 60' y 90'. Interpretamos como PP una LH  $>5$  UI/L; TP una LH  $<5$  UI/L con FSH  $>9$  UI/L y RP LH  $<5$  UI/L y FSH  $<9$  UI/L.

**Resultados:** Se informaron 79 casos de PP, 83 de TP y 58 RP.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los resultados de LH, FSH y LH/FSH basales en los tres grupos (Tablas 1, 2 y 3) junto con sus correspondientes curvas ROC (Tabla 4).

De las niñas diagnosticadas de PP, un 17,72% tienen valores de LH  $<0,3$  y un 91,13% tienen LH/FSH  $<0,6$ . Por otro lado, el 56,89% de RP tienen LH  $>0,3$  y el 34,48% tienen LH/FSH  $>0,6$ .

Tabla 1. LH

	RP(n=58)	TP(n=83)	PP(n=79)
Mínimo	0.2	0.2	0.2
Máximo	1.6	1.6	5.4
P25	0.2	0.2	0.325
P75	0.6	0.4	2.1
Mediana	0.45	0.2	0.8

Tabla 2. FSH

	RP(n=58)	TP(n=83)	PP(n=79)
Mínimo	0.2	0.5	0.8
Máximo	4.5	6.8	12.4
P25	0.6	1.6	2.7
P75	1.4	3.17	6.12
Mediana	0.9	2.5	4.3

Tabla 3. LH/FSH

	RP(n=58)	TP(n=83)	PP(n=79)
Mínimo	0.08	0.04	0.04
Máximo	1.77	1.16	1.45
P25	0.33	0.07	0.1
P75	0.69	0.18	0.35
Mediana	0.49	0.11	0.22

Tabla 4. Curvas ROC

	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC (95% IC)	Pvalor
LH/FSH basal	0.1538	69.6	44	0.490 (0.422-0.558)	0.7948
FSH basal	2.5	79.7	70.9	0.830 (0.774-0.877)	<0.0001
LH basal	0.7	54.4	87.7	0.758 (0.696-0.813)	<0.0001

**Conclusiones:** La LH, FSH y LH/FSH basales no son válidos como parámetros de cribado en el diagnóstico de PP. Cerca del 18% de las niñas habrían sido infradiagnosticadas.

Valores elevados de FSH se relacionan con desarrollo de telarquia prematura. En todos nuestros casos, las pacientes presentaban botón mamario.

El test de estímulo con LHRH continúa siendo el gold estándar para el diagnóstico diferencial de variaciones del desarrollo puberal.

#### Bibliografía:

- Yeh SN, Ting WH, Huang CY, Huang SK, Lee YC, Chua WK, Lin CH, Cheng BW, Lee YJ. Diagnostic evaluation of central precocious puberty in girls. *Pediatr Neonatol.* 2021 Mar;62(2):187-19
- Tembory Molina, MC. Desarrollo puberal normal. *Revista de Pediatría de Atención Primaria.* 2009;11 Supl 16:s127-s142
- Miranda-Lora AL, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN et al. Diagnosis of precocious puberty: clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(Supl 1):7-14

#### 198

#### DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA ADRENAL TRAS TEST DE ESTIMULACIÓN CON ACTH UTILIZANDO UN INMUNOENSAYO DE CORTISOL DE NUEVA GENERACIÓN

M. Echeverría Urroz, P. Pascual Usandizaga, M.J. Izquierdo Vicente, A. Garrido Chercoles, D. Álvarez Nistal, N. López Barba, B. Nafría Jiménez, C. Lallave Hernández.

*Hospital Donostia, San Sebastián.*

**Introducción:** La insuficiencia adrenal (IA) es una enfermedad poco frecuente que requiere un diagnóstico correcto para evitar complicaciones asociadas tanto al déficit de corticoides como de posibles tratamientos innecesarios. La valoración funcional del eje Suprarrenal incluye analizar la respuesta de cortisol tras un Test de Estimulación con ACTH (TEACTH) ante la sospecha de IA secundaria o primaria parcial. Los puntos de corte de decisión clínica varían según la especificidad de los anticuerpos de los inmunoensayos de cortisol.

**Objetivos:** Valorar el impacto clínico que supone la modificación del punto de corte de cortisol tras un TEACTH con un inmunoensayo de nueva generación. Comprobar si valores basales de cortisol predicen la respuesta de TEACTH.

**Material y método:** Se ha realizado un análisis retrospectivo de los TEACTH solicitados por los Servicios de Endocrinología de nuestra Área Sanitaria durante el periodo 2019-2023 con el fin de confirmar o descartar IA cuando las determinaciones basales de cortisol y ACTH no eran concluyentes. La determinación de cortisol se ha realizado por el método Elecsys Cortisol II. Se ha valorado la interpretación de TEACTH utilizando dos puntos de corte para el cortisol estimulado a los 30 o 60 minutos tras inyección intravenosa de 0.250 µg de ACTH<sub>1-24</sub> sintética: el consensuado tradicionalmente de 18.0 µg /dL y el propuesto recientemente en la bibliografía de 14.5 µg /dL para inmunoensayos de cortisol de nueva generación o LC-MS/MS.

**Resultados:** Se han analizado 137 TEACTH con extracciones en los tiempos basal, 30 y 60 minutos a 125

pacientes y a 12 en los tiempos basal y 60 minutos. Los valores de cortisol ( $\bar{X} \pm SD$ ) en los tiempos basal, 30 y 60 minutos fueron de  $12.5 \pm 6.4$ ,  $20.9 \pm 8.9$ ,  $25.4 \pm 10.8$   $\mu\text{g/dL}$  respectivamente, siendo los valores a los 60 minutos siempre superiores a los de 30 minutos. El porcentaje de positividad de IA considerando una respuesta comprendida entre 14.5 y 18  $\mu\text{g/dl}$  a los 60 minutos fue de 11.6 % (16 casos). A raíz del resultado de TEACTH, en 8 se indicó tratamiento sustitutivo con corticoides, especialmente en situaciones de estrés. Valores de cortisol basal comprendidos entre 8-18  $\mu\text{g/dl}$  fueron predictores de respuesta positiva mientras que valores  $<8$  no discriminaron la respuesta.

**Conclusiones:** Los valores de cortisol tras TEACTH comprendidos entre los puntos de corte analizados pueden originar tratamientos sustitutivos innecesarios por lo que en el informe del Laboratorio deben constar la interpretación de esta prueba funcional. En la práctica clínica, los valores basales bajos de cortisol no predicen la respuesta en TEACTH.

#### Bibliografía:

- Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Colón-Franco JM, Findling JW. New Cutoffs for the Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency after ACTH Stimulation using Specific Cortisol Assays. *J Endocr Soc.* 2021 Feb 18;5(4):bvab022. doi: 10.1210/endo/bvab022. PMID: 33768189; PMCID: PMC7975762.
- Younes N, Bourdeau I, Lacroix A. Latent Adrenal Insufficiency: From Concept to Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 27;12:720769. doi: 10.3389/fendo.2021.720769. PMID: 34512551; PMCID: PMC8429826.

## 199

### DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME PLURIGLANDULAR TIPO II: LA IMPORTANCIA DEL LABORATORIO COMO HERRAMIENTA CLÍNICA

A. Lope-Martínez, A. Martí Martínez, A. Hervás Romero, A. Brocal Martínez, A. Pozo Giraldez, E. Rodríguez Borja, H. Lopez Escribano.

*Hospital Clínico Universitario, Valencia.*

**Introducción:** Los síndromes poliglandulares autoinmunes son un conjunto de enfermedades raras que se caracterizan por el deterioro funcional de al menos dos glándulas endocrinas. Afecta a individuos genéticamente susceptibles y se produce como consecuencia de la pérdida de inmunotolerancia frente a autoantígenos.

La asociación de los trastornos autoinmunes no es al azar, sino en patrones repetidos. Así, han surgido distintas clasificaciones de estos síndromes. El SPA tipo I, que se manifiesta por primera vez en la niñez y la adolescencia y es menos común que el SPA tipo II, que se manifiesta por primera vez en la edad adulta.

**Exposición del caso:** Paciente mujer de 14 años que acude a urgencias remitida de AP por presentar dolor abdominal. Tras una exploración física que resulta normal se realiza una analítica en la que destaca la hiponatremia con una concentración de 125 mmol/L [135-145]. La sospecha inicial fue que la paciente padecía un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Después de dos días de tratamiento de restricción hídrica,

la paciente seguía sin revertir ese estado de hiponatremia. Ante esta circunstancia, el laboratorio decidió realizar las pruebas pertinentes de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal para poder descartar factores hormonales que pudieran explicar la persistencia de la hiponatremia. Así, se evaluaron cortisol de 1,3  $\mu\text{g/dL}$  [6-18,4], ACTH de 1516 pg/mL [5-60], TSH de 44 uU/mL [0,53-3,59] y T4 libre de 0,92 ng/dL [0,93-1,60]. Estos resultados sugirieron insuficiencia suprarrenal primaria y enfermedad hipotiroidea.

Con la aparición de estas dos endocrinopatías se sospechó un posible SPA tipo II. Por ello, se procedió a estudiar la etiología de ambas patologías. Se utilizó inmunofluorescencia indirecta para determinar la presencia anticuerpos anticápsula suprarrenal, que fueron positivos con un título de 1/640. Mediante ELISA se obtuvo resultado positivo de 45 UI/mL [ $<30$ ] para anticuerpos anti-peroxidasa. Así, se confirmó la coexistencia de dos de las endocrinopatías autoinmunes diagnósticas del SPA tipo II, y por tanto se pudo establecer como diagnóstico este síndrome.

**Discusión:** El síndrome de SPA tipo II es una entidad rara, especialmente en la población pediátrica, lo que hace que sea complicado llegar a esta sospecha diagnóstica. Aún más complejo en el caso de nuestra paciente que no presentaba hipopotasemia ni agotamiento, dos síntomas comunes de estas desregulaciones endocrinas. Por eso, resulta fundamental informar y difundir este tipo de casos clínicos.

## 200

### EFFECTO ADVERSO INFRECIENTE DE LA TERAPIA CON CORTICOIDES TÓPICOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

P. Izquierdo Martínez, J. Martínez Mayordomo, M.F. López Marín, M.Á. Juncos Tobarra.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** Los corticosteroides tópicos representan el fármaco más prescrito en la práctica dermatológica debido a su actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. A pesar de su alta efectividad y seguridad para el paciente, el uso inadecuado de estos puede desembocar en importantes efectos adversos.

**Exposición del caso:** Hombre de 34 años es ingresado por herida en pierna derecha de difícil cura. Entre los antecedentes de interés destaca: obesidad mórbida, ansiedad, HTA y psoriasis de afectación generalizada, para lo cual está en tratamiento con propionato de clobetasol y enalapril. Ante la clínica del paciente, el médico internista solicita analítica de rutina, sin alteraciones salvo en la determinación de cortisol de 0,1  $\mu\text{g/dL}$  [6-18].

Ante estos hallazgos, se amplía el estudio analítico: cortisoluria  $<2$   $\mu\text{g}/24\text{h}$ ; DHEA-S 0,02  $\mu\text{g/ml}$  [0,5-6]; ACTH  $<2$  pg/ml [9-52]; ARP supina 12 ng/ml/h [1,3-4]; aldosterona posición supina 40 pg/ml [12,5-150].

Posteriormente, el paciente es sometido a un test de estimulación con ACTH, determinando los niveles de cortisol basales y a los 30 y 60 min tras la administración, obteniendo un resultado de 0,6; 3,2 y 3,3  $\mu\text{g/dL}$ , respectivamente, siendo la respuesta normal un aumento de cortisol de al menos 7  $\mu\text{g/dL}$  por encima del valor basal a los 30 min y un valor de cortisol mayor a 18  $\mu\text{g/dL}$  a los 60 min desde la administración.

En base a estos resultados, el paciente es diagnosticado de síndrome de Cushing yatrogénico y de HTA probablemente secundarios al uso prolongado de corticoides tópicos de alta potencia empleados en gran parte de su superficie corporal.

**Discusión:** El uso de corticoides tópicos, especialmente los de alta potencia como el clobetasol, puede dar lugar a un aumento de glucocorticoides en sangre, que puede producir signos de hipercortisolismo, como HTA, debido al aumento en la síntesis de angiotensinógeno por parte de los corticoides, ansiedad, hiperglucemia o diabetes mellitus, además de alteraciones dermatológicas como la aparición de estrías de un color violáceo característico.

La absorción vía cutánea puede conducir, además, a un efecto de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, que, aunque se trata de un efecto adverso poco frecuente, debe contemplarse en caso de un uso inadecuado y prolongado. De hecho, en diversos estudios se ha reportado que el factor más determinante a la hora de desarrollar este efecto adverso a nivel sistémico es el tiempo de tratamiento, que no debería exceder las dos semanas, por encima de la cantidad de clobetasol empleada, que incluso en dosis bajas es capaz de generar la supresión del eje si el tratamiento se prolonga en el tiempo, especialmente en pacientes con afectación de la barrera epidérmica.

En este sentido, es importante la realización de pruebas bioquímicas al sospechar una supresión del eje en pacientes con patologías dermatológicas tratadas con corticoides tópicos de alta potencia de forma prolongada para valorar la necesidad de suplementación con corticoides exógenos en situaciones de estrés médico o quirúrgicas.

#### Bibliografía:

- Alqadri, N. G. (2022). Topical Corticosteroid-Induced Adrenal Insufficiency: A Case Report. *Case Reports in Dermatology*, 39–42.
- Castela, E. (2012). Topical corticosteroids in plaque psoriasis: A systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 47–51.
- Ohman, E. M. (1987). Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 80(7), 422–424.

201

## EL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS

Y. Pérez Arnaiz, Á.C. López Regueiro, A. González-Quintana, A. Blázquez Encinar, I. Liria González, S. Díaz Díaz.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** Las porfirias constituyen un grupo de enfermedades hereditarias poco frecuentes, producidas por alteraciones en la actividad de las enzimas implicadas en la síntesis del grupo hemo. La actividad reducida de alguna de estas enzimas se traduce en una sobreproducción y acúmulo de porfirinas y sus precursores.

**Exposición del caso:** Mujer de 29 años sin antecedentes personales de interés que comienza con dolor abdominal irradiado a región lumbar tras colocación de balón intragástrico. Refiere estreñimiento, HTA y taquicardias, niega alucinaciones. Desde el inicio del cuadro ha tomado metamizol y ha recibido tratamiento antibiótico por sospecha

de pielonefritis.

Además del cuadro anteriormente citado, la paciente refiere emisión de orinas oscuras, motivo por el que se plantea la necesidad de descartar una crisis de porfiria aguda.

Se realiza test de Hoesch que resulta no concluyente, por lo que, siguiendo el protocolo establecido desde laboratorio, se amplía el estudio de porfirinas (tabla 1).

La cuantificación de precursores ácido delta-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) en orina refleja un aumento de la concentración de ALA sin elevación de PBG lo que es propio del saturnismo. Por ello se solicitan niveles de Pb en sangre siendo estos de 1 µg/dL (valor de referencia < 10 µg/dL), que descartan una intoxicación por plomo.

El análisis de orina mediante HPLC refleja elevación de coproporfirina III. El estudio de porfirinas en plasma mediante barrido fluorimétrico presenta un pico de emisión a 619 nm y la elevación de la coproporfirina en heces, orienta el diagnóstico a coproporfiria hereditaria. Se confirma el diagnóstico mediante análisis genético por secuenciación masiva en el que se localiza en heterocigosis la variante patogénica c.746 C>G en el gen *CPOX*.

	Resultado	Valores de referencia
Screening PBG (Test de Hoesch)	Dudoso	Negativo
Ácido delta-aminolevulínico (mmol/mol crea)	7,2	<5
Porfobilinógeno (mmol/mol crea)	0,9	<1,5
Estudio porfirinas orina (µmol/mol crea)		
Porfirinas totales	450,9	<=200
Uroporfirina I	15,1	<=3,9
Heptacarboxiporfirina	0,4	<=1,3
Hexacarboxiporfirina	0,7	<=0,7
Pentacarboxiporfirina	3,3	<=1
Coproporfirina I	17,6	<=8,5
Coproporfirina III	413,9	<=26
Barrido fluorimétrico (nm)		
	619	619-621 nm: P.Gunther, CPH, PCT, PAI 626-628 nm: PV 634-636 nm: PPE
Estudio porfirinas heces (µg/g seco)		
Coproporfirinas	558	<=20
Protoporfirinas	304	<=30

**Discusión:** Para llevar a cabo un correcto diagnóstico de porfiria es imprescindible realizar una buena anamnesis del paciente, así como un exhaustivo estudio bioquímico y molecular de sangre, orina y heces. Por ello, es importante que exista una buena comunicación entre los clínicos y los profesionales de laboratorio responsables que desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

#### Bibliografía:

- Castelbón Fernández FJ, y col. Protocolo de actuación en pacientes con sospecha de porfiria aguda. *Rev Clin Esp*. 220-9, 2020, 592-596.

202

## EL VALOR PREDICTIVO DE LA PRUEBA DE LA GLUCOSA DE 50G PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

M. Mujika Martikorena, M. Rodríguez Albo, D. Sanchez Ospina, A. Matilla Gutierrez, J. Sanchez Maggiora, J. Núñez Rodríguez, S. Delgado Cuesta, R. Saez De La Maleta Úbeda.

Hospital Universitario, Burgos.

**Introducción:** La diabetes gestacional (DG) se desarrolla en embarazadas cuya función pancreática es insuficiente para superar la resistencia a la insulina asociada al embarazo. Se realiza cribado universal en la semana 24-28, porque la identificación de pacientes seguida de terapia adecuada, puede reducir morbilidades fetales y maternas.

El algoritmo recomendado es de 2 etapas: una prueba de tolerancia a la glucosa de 50gr, seguida de una prueba diagnóstica de sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100g para aquellas con resultado  $\geq 140$ mg/dL en la primera. Los puntos de corte establecidos en nuestro centro siguen el criterio del National Diabetes Data Group (NDDG). La presencia de dos o más puntos que superen alguno de ellos, se considera diagnóstico de DG.

**Objetivo:** Evaluar la posibilidad de obviar la SOG de 100g, cuando la prueba O'Sullivan sea muy elevada ( $\geq 180$ mg/dL).

**Material y método:** Se lleva a cabo un estudio retrospectivo de los cribados de DG realizados en nuestro centro durante el 2022. Las muestras se procesaron en el analizador Cobas8000 de Roche® y se extrajeron los datos analíticos del programa Omnium de Roche®. El criterio de exclusión incluyó las peticiones duplicadas y con incidencias.

**Resultados:** De los 2180 test O'Sullivan realizados, 348 (15.96%) tenían un resultado  $\geq 140$ mg/dL y realizaron SOG de 100g. De estas gestantes, el 31.90% fueron diagnosticadas de diabetes gestacional según criterios NDDG. Así, la prevalencia de la condición fue del 5.1%, semejante a la estimada por la SEGO.

Resultados SOG 50g (mg/dL)	Número de pacientes	Diagnósticos de DG
140-149	134	25
150-159	82	24
160-169	59	22
170-179	34	12
180-189	17	10
190-199	7	5
$\geq 200$	15	13

El valor predictivo positivo (VPP) para diabetes gestacional fue del 71.75% para un resultado  $\geq 180$ mg/dL. Elevando el punto de corte a  $\geq 200$ mg/dL, el VPP fue del 81.82%. Los cambios en sensibilidad y especificidad no fueron estadísticamente significativos entre ambos puntos.

**Conclusiones:** Aun teniendo una cohorte amplia de 2180 embarazadas, el resultado del test O'Sullivan extremadamente elevado ( $\geq 180$ mg/dL) resulta un evento relativamente raro: 39 casos y sólo 15 por encima de 200mg/dL.

Carpenter y Coustan describieron un VPP del 95% para la DG, cuando el test O'Sullivan es  $>200$ mg/dL, pero

publicaciones posteriores difieren. Nuestros valores son similares a otros trabajos más recientes, que exponen un VPP cercano al 80-85% para un punto de corte de 200mg/dL, y que varía entre 50-80% para 180mg/dL.

Aunque los VPP obtenidos sean altos, todavía no son aceptables para convertir el test O'Sullivan en una prueba diagnóstica: casi 3 de cada 10 pacientes serían sobrediagnosticadas si punto de corte  $\geq 180$ mg/dL.

Ante la falta de mayor evidencia científica, estos resultados sugieren que se debe realizar una SOG de 3h incluso en el contexto de test O'Sullivan muy elevado, para evitar el diagnóstico y tratamiento excesivo de la DG. La adición de factores de riesgo materno podría mejorar especificidad y VPP, pero entonces sólo eliminaría la segunda prueba en unas pocas pacientes, convirtiendo este enfoque en poco práctico.

### Bibliografía:

- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. Prog Obstet Ginecol 2022; 65:35-41.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1982; 144(7):768-73.
- Temming LA, Tulli MG, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG. Diagnostic ability of elevated 1-hour glucose challenge test. Journal of Perinatology. 2016; 36(5):342-6.

203

## ESTABLECIMIENTO DE VALORES DE REFERENCIA PARA PAC(URI)—EXCRECIÓN DE ALDOSTERONA; CABAL SUBST.(24H)

D. Carrasco-Gómez, M.I. Sanz-Felisi, T. Escartín-Diez, A. Gisbert-Alonso, A. Padró-Miquel, P.J. Alía-Ramos, B. Fernández-Cidón.

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** La aldosterona es una hormona esteroidea sintetizada en la corteza de la glándula suprarrenal que regula el equilibrio hidroelectrolítico. Su secreción es pulsátil y depende de cambios posturales por tanto se recomienda su determinación en orina de 24 horas.

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en su documento sobre valores de referencia (1) recomienda que cada laboratorio establezca valores propios en función de su población y el método de medida empleado. Determinar valores de referencia en orina de 24 horas es difícil debido a la laboriosidad en la recolección de la muestra, por eso la mayoría de los laboratorios deciden asumir la transferibilidad de los valores suministrados por el fabricante.

La adopción de valores de referencia adecuados es vital para la correcta interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas.

**Objetivo:** Establecer valores de referencia para la excreción de aldosterona en orina de 24 horas.

**Materiales y métodos:** Los individuos han sido seleccionados siguiendo los siguientes criterios de exclusión: enfermedades crónicas o agudas diagnosticadas, tensión sistólica  $\geq 140$ mmHg y tensión diastólica  $\geq 90$ mmHg, embarazo, lactancia, consumo crónico de etanol, ingestión

de drogas de abuso, obesidad y uso crónico de fármacos. La población estudiada incluía a 47 personas (31 mujeres, 16 hombres). Las muestras de orina se recogieron en un recipiente sin aditivos y se almacenaron a 4°C durante un periodo de tiempo inferior a 3 días.

Las muestras se procesan por el analizador analizador Liaison XL (DiaSorin S.R.L.) utilizando el reactivo de la misma casa comercial (ref.310450) tras realizar la hidrólisis ácida y neutralización conforme a las instrucciones del fabricante.

Para el cálculo de la excreción se multiplicó la concentración obtenida por el volumen en litros de la muestra de orina recogida durante 24 horas.

Para el tratamiento estadístico se usó STATA v.14. Se eliminaron valores aberrantes mediante un box plot y se estudió si la distribución de los resultados mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para el establecimiento de valores de referencia se adoptaron los criterios recomendados por el CLSI.

**Resultados:** Fueron eliminados 3 valores aberrantes que superaban 1.5 veces el rango intercuartílico. Los resultados de la población seguían una distribución gaussiana, obteniéndose en el estudio de normalidad una  $p=0.332$ .

Para estimar el intervalo de referencia se calcularon los percentiles p.2.5 y p.97.5 de nuestra distribución de datos, estableciendo como intervalo de referencia (1.61 - 66.51) nmol/día.

**Conclusiones:** Se actualizó el valor de referencia para la determinación de aldosterona en orina de 24 h en nuestro laboratorio. El intervalo calculado presenta un límite superior más restrictivo que el suministrado por el fabricante, demostrando la importancia del establecimiento de valores de referencia propios.

#### Bibliografía:

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition (CLSI C28-A3). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

## 204

### ESTESIONEUROBLASTOMA: UN CASO DESCOCIDO DE PANHIPOPITUITARISMO PRETRATAMIENTO

M.Á. Ruiz Ginés<sup>1</sup>, J.A. Ruiz Ginés<sup>2</sup>, E. Martín Torres<sup>1</sup>, V. Portillo Maestre<sup>1</sup>, S. Ballesteros Morón<sup>1</sup>, L.M. Rueda Durán<sup>1</sup>, S. Vicente Pantoja<sup>1</sup>, D. Benítez Segura<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, Toledo; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

**Introducción:** El estesioneurolblastoma (ENB), también conocido como neuroblastoma olfatorio, es un tumor neuroendocrino maligno de la fosa nasal que se origina de las células receptoras neurosensoriales del epitelio olfatorio. Constituye el 3% de todos los tumores nasales, con una incidencia de 0,4/1 millón personas y ligero predominio masculino (1,2:1). Clínicamente se presentan con congestión nasal (70%), rinorrea, epistaxis (50%) o anosmia (5%). Presenta una evolución lenta y progresiva con síntomas inespecíficos, provocando un retraso en el diagnóstico, y que afecta, primariamente, la mucosa nasal superior y la lámina cribiforme, con posterior extensión a

toda la cavidad y senos paranasales, pudiendo invadir la órbita y la base craneal. Presentamos, el único caso descrito en la bibliografía, de ENB con invasión intracraneal como causa de panhipopituitarismo pretratamiento.

**Exposición del caso:** Varón de 64 años valorado en relación con hipoacusia bilateral secundaria a otitis de repetición, insuficiencia respiratoria nasal bilateral (sin epistaxis asociada), cefalea holocraneal, sensación de taponamiento con las maniobras de Valsalva y empeoramiento de la visión. En las pruebas de imagen (nasofibroscopia y TAC de senos paranasales) se observó asimetría en cavum, así como una masa sólida de 35x30x30mm con origen en el seno esfenoidal izquierdo, expansiva, remodelando y rompiendo la pared posterior del seno, clivus y silla turca (invadiendo la región supraselar), afectando al tallo hipofisario, con invasión parcial de los senos cavernosos, sugestivo, todo ello, de neoplasia del seno esfenoidal. El estudio analítico mostró una hiponatremia moderada (Sodio 124 mmol/L [136,0-145,0]), hiperprolactinemia severa derivada de la compresión del tallo hipofisario (Prolactina 2366,0 ng/mL [4,0-15,2]), hipotiroidismo central (TSH 0,05 mUI/mL [0,27-4,20]; T4L 0,29 ng/dL [0,8-2,0]), déficit de GH (IGF-1 68,4 ng/mL [146,0-472,0]) e hipogonadismo (Testosterona 0,2 ng/mL [6,88-29,0]; FSH 3,1 U/L [1,5-12,5]; LH 0,8 U/L [1,70-8,60]). Bajo anestesia general se biopsia la lesión con diagnóstico anatomopatológico indicativo de neuroblastoma olfatorio. Posteriormente fue extirpada quirúrgicamente mediante intervención conjunta neuro-otorrinolaringológica y precisando tratamiento radioterápico complementario (64Gy).

**Discusión:** El ENB es un subtipo de neuroblastoma poco conocido que puede ser erróneamente diagnosticado como macroadenoma hipofisario u otras neoplasias selares invasivas (más frecuente). Como tumor neuroendocrino, existen descripciones de secreción ectópica paraneoplásica de ACTH y ADH; no habiéndose descrito, ningún caso de panhipopituitarismo relacionados con la invasión selar/paraselar del tallo hipofisario por parte de esta neoplasia. El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para lograr un resultado favorable, siendo necesario una estrecha colaboración multidisciplinar donde el Laboratorio Clínico juega un papel prioritario.

#### Bibliografía:

1. Peyneshki I et al. Primary Olfactory Neuroblastoma Masquerading as a Pituitary Adenoma: Case Report and Review of the Literature. Clin Neuroradiol. 2020 Dec;30(4):855-859.
2. Morocho P et al. Estesioneurolblastoma y panhipopituitarismo: presentación de un caso. Rev. argent. neurocir. 2010, vol.24, n.2, pp.61-66. ISSN 1850-1532.
3. Fiani B et al. Esthesioneurolblastoma: A Comprehensive Review of Diagnosis, Management, and Current Treatment Options. World Neurosurg. 2019 Jun;126:194-211.

205

### ESTUDIO DE CONCORDANCIA Y VALORES DE REFERENCIA DE LA TESTOSTERONA LIBRE CALCULADA Y EL ÍNDICE ANDROGÉNICO LIBRE

M. Santés Bertó, M.I. Pastor García, J.A. Delgado Rodríguez, M.I. Vázquez Taveró, S. Sánchez Asís, D. Morell García, P. Argente Del Castillo Rodríguez, A. Barceló Benàssar.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

**Introducción:** La testosterona se considera el esteroide andrógeno más importante. En sangre, aproximadamente el 97% de la testosterona circula unida a proteínas transportadoras, que varían según edad y sexo. La testosterona libre (no unida a proteínas) se considera la forma biológicamente activa y correlaciona mejor con el estado androgénico que la testosterona total.

Para su evaluación existen métodos directos inmunoquímicos y métodos indirectos basados en cálculos que incluyen concentraciones de testosterona junto con sus proteínas transportadoras, siendo el índice androgénico libre (FAI) el método más simple y utilizado.

Aunque el cálculo de la Testosterona libre basado en la ecuación de Vermeulen es uno de los más recomendados para la evaluación de la Testosterona libre, los valores de referencia (VR) de los métodos utilizados no suelen estar disponibles por las casas comerciales.

**Objetivos:** Estudiar la concordancia existente entre la clasificación de los individuos obtenida de Testosterona libre a partir de los VR propuestos por la bibliografía (Tietz Textbook of Laboratory medicine, 7th Edition, 2022) y por los VR del FAI aportados por la casa comercial (Abbott diagnostics).

**Material y métodos:** Para ello se realizó una búsqueda retrospectiva con los resultados de Testosterona total y Testosterona libre de los 6 últimos meses en nuestro hospital. Excluyendo a pacientes menores de 18 años, se obtuvieron un total de 2081 pacientes que posteriormente fueron subdivididos por sexo. La muestra final fue de 1044 hombres y 706 mujeres. Adicionalmente se calculó el FAI. Se utilizó el test de Chi cuadrado y cálculo del índice Kappa de Cohen corregido para el análisis estadístico, considerándose una  $p < 0,05$  significativa.

**Resultados:** El coeficiente Kappa de Cohen obtenido para hombres fue de 0,25 y 0,66 para mujeres, mostrando escasa y moderada concordancia respectivamente, por lo que se clasificaría a los pacientes de diferente manera en función de si se utiliza un método u otro.

El p-valor obtenido con el test Chi-cuadrado fue  $< 0,001$  para ambos sexos, por lo que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos.

**Conclusión:** En nuestro caso, no se observó concordancia entre los resultados de Testosterona libre y los del FAI y se observaron diferencias significativas en la clasificación de los pacientes en función de los valores de referencia respectivos.

Sería recomendable disponer de valores de referencia de Testosterona libre adaptados a las diferentes metodologías utilizadas, ya que es uno de los cálculos recomendados en las guías clínicas para la valoración del estado androgénico.

#### Bibliografía:

- Tietz Textbook of Laboratory medicine, 7th Edition, 2022

206

### ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE SELENIO Y LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

M. Guillén Navarro<sup>1</sup>, J. Gorrín Ramos<sup>2</sup>, E. Tejedor Hernández<sup>2</sup>, E. Grajea González<sup>2</sup>, E. Escuder Azuara<sup>1</sup>, R. Randolfé Ricart<sup>1</sup>, P. Noe Quiroz<sup>1</sup>, M. Canal Aranda<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Parc de Salut Mar (PSMAR), Barcelona; <sup>2</sup>Laboratori de Referència de Catalunya (LRC), Barcelona.

**Introducción:** El selenio es un oligoelemento esencial que podemos encontrar en alta concentración en el tiroides, siendo el centro activo de muchas selenoproteínas implicadas en la función inmune y que catalizan el metabolismo hormonal y los procesos redox en las células tiroideas.

Las principales familias de selenoproteínas son las glutatión peroxidases, las tioredoxina reductasas y las yodotironina deiodinasas. Se plantea la hipótesis de que las glutatión peroxidases y las tioredoxina reductasas participan en un complejo sistema de defensa que mantiene la función tiroidea normal al proteger la glándula tanto del peróxido de hidrógeno, producido por los tirocitos, como de otras especies reactivas de oxígeno. Por ello, se ha planteado la hipótesis de que el selenio puede tener un papel beneficioso en las enfermedades tiroideas.

**Objetivos:** Analizar la correlación entre la concentración de selenio y la patología tiroidea para valorar si el déficit o exceso de selenio puede influir en la función y respuesta al tratamiento de la disfunción tiroidea.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo cuyos datos proceden de los resultados de todas las determinaciones de selenio realizadas mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) solicitadas en nuestro laboratorio desde enero de 2020 hasta enero de 2023. De las 2827 determinaciones obtenidas se descartaron las que no incluían conjuntamente con el selenio en la petición la determinación de las hormonas tiroideas (tirotropina, triyodotironina libre y tiroxina libre), quedando 572 resultados para el estudio. Para la cuantificación de las hormonas tiroideas se utilizó un Cobas e801 de Roche Diagnostics que utiliza un método competitivo de electroinmunoensayo con detección por quimioluminiscencia (ECLIA).

Se consideró como disfunción tiroidea la salida de los rangos de normalidad de cualquiera de las tres hormonas tiroideas estudiadas y se empleó el método estadístico de la prueba de independencia de Chi-cuadrado mediante el programa Microsoft Excel para analizar la correlación entre esta disfunción con tres rangos diferentes de concentración de selenio en suero, considerándose como Bajo menos de 60 µg/L, como Normal entre 60 y 120 µg/L y como Alto por encima de los 120 µg/L.

**Resultados:** De las 572 determinaciones estudiadas, un 59,96% se realizó en mujeres y el 23,43% de las 572 presentaban disfunción tiroidea. La prueba de Chi-cuadrado no indica asociación entre la concentración de selenio y la patología tiroidea al superar el valor de  $p > 0,05$  (0,052). Tampoco se pudo demostrar esta asociación al realizar la prueba separando las determinaciones por sexos ( $p = 0,07$  en hombres;  $p = 0,15$  en mujeres).

**Conclusiones:** Los resultados del estudio no demuestran relación entre los niveles de selenio y la patología tiroidea. Sin embargo, el valor de  $p$  obtenido (0,052) está muy

próximo al necesario para afirmar esta asociación (0,05), por lo que podría ser recomendable realizar nuevos estudios al respecto, ya que, de demostrarse una asociación entre la deficiencia de selenio y la disfunción tiroidea, se abriría la puerta a la realización de nuevos estudios para evaluar la posibilidad de obtener efectos beneficiosos de la suplementación con este oligoelemento.

#### Bibliografía:

- Liu F, Wang K, Nie J, Feng Q, Li X, Yang Y, Deng MG, Zhou H, Wang S. Relationship between dietary selenium intake and serum thyroid function measures in U.S. adults: Data from NHANES 2007-2012. *Front Nutr.* 2022 Oct 10;9:1002489.
- Winther KH, Watt T, Bjørner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, Gram J, Groenvold M, Hegedüs L, Knudsen N, Rasmussen ÅK, Bonnema SJ. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Apr 9;15:115.
- Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron—Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(4):3393.

## 207

### ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LOS MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO EN MUESTRAS DE SUERO

L. Conesa Milian, M. Giralt Arnaiz, N. Díaz Troyano, I. Allué Espejo, L. Martínez Giménez, R. Ferrer Costa.

*Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.*

**Introducción:** La prevalencia de las enfermedades del metabolismo óseo, como la osteoporosis, es cada vez más evidente a medida que la población envejece. Los marcadores de recambio óseo han adquirido un gran interés en el diagnóstico y monitorización de enfermedades óseas. Existe una gran versatilidad en cuanto a su utilización, además, su aplicación clínica se ha visto afectada por la variabilidad interlaboratorio, debido a la falta de estandarización en cuanto a la conservación de muestras y a los métodos de medida.

En nuestro laboratorio se utiliza la tecnología IDS-iSYS® (*Vitro*) para el análisis del telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTX) como marcador de resorción ósea y el propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (PINP) y la fosfatasa alcalina ósea (FAO) como marcadores de formación. Según el fabricante, las muestras deben centrifugarse inmediatamente y conservar el suero a -20°C hasta su análisis. La estabilidad una vez descongeladas no queda especificada, por lo que se siguen protocolos preanalíticos estrictos que conllevan, en situaciones puntuales, a la imposibilidad de realizar el análisis si ocurre una avería instrumental o de repetirlo en caso de que la muestra no se haya conservado congelada.

**Objetivos:** Estudiar la estabilidad en suero de los marcadores de recambio óseo FAO, PINP y CTX a temperatura de 4°C durante 9 días.

**Material/Métodos:** Siguiendo las recomendaciones propuestas por la European Medicines Agency (EMA) sobre validación analítica, se prepararon *pools* de suero para cada uno de los marcadores a dos concentraciones diferentes,

una dentro del intervalo de referencia y otra patológica. Estos se analizaron para conocer su concentración basal, luego se realizaron alícuotas y se conservaron a 4°C hasta su análisis a los 2, 5 y 9 días. Las muestras se procesaron por duplicado en el analizador IDS-iSYS® utilizando un método de quimioluminiscencia para CTX y PINP y espectrofotometría para FAO.

Respecto al análisis de resultados, se calcularon las diferencias porcentuales de las concentraciones obtenidas en los diferentes tiempos con respecto a la basal y se compararon con los valores de referencia del cambio (VRC) calculados: 41,6% para CTX, 28,2% para PINP y 25,3% para FAO. ( $VRC = 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ ,  $CV_A$  = imprecisión analítica,  $CV_I$  = variabilidad biológica intraindividual).

**Resultados:** Las concentraciones basales de los *pools* fueron 15,5 y 43,0 µg/L para FAO, 36,2 y 120,6 ng/mL para PINP y 0,405 y 3,036 ng/mL para CTX.

Para las magnitudes FAO y PINP se observa estabilidad a lo largo de los 9 días, con diferencias porcentuales máximas del ±6%, aceptadas según la propia imprecisión analítica. Referente al CTX, sí se observa un descenso de concentración en niveles altos, alcanzando una variación máxima del -16%, sin embargo, este cambio no es clínicamente relevante ya que no supera el criterio definido por el VRC.

**Conclusiones:** Los marcadores de recambio óseo PINP, FAO y CTX son estables en muestras de suero conservadas a 4°C durante 9 días. Esta información facilitará en gran medida el circuito preanalítico del laboratorio, reduciendo el número de muestras rechazadas por falta de estabilidad y disminuyendo la solicitud de nuevas muestras.

#### Bibliografía:

- Seibel MJ, Biochemical Markers of Bone Turnover. Part I: Biochemistry and Variability, *Clin Biochem Rev*, 26, 2005, 97-122.
- Christensen G, Bone turnover markers are differentially affected by pre-analytical handling, *Osteoporos Int*, 30, 2019, 1137-1141.
- ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis, EMA/CHMP/ICH/172948/2019.

## 208

### ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS DETERMINACIONES DE PTH A NIVEL INTRAOPERATORIO REALIZADAS EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS EN NUESTRO CENTRO HOSPITALARIO

M.E. Proaño Fierro, N. Mamani Benítez, A.Á. Piñeiro Caamaño, M.P. Rodríguez Díaz, J.M. García Aschauer, R. Sertal Parcero.

*Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.*

**Introducción:** El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia, siendo la tercera patología endocrina más frecuente. Se produce un exceso de secreción de la parathormona (PTH) por una o varias glándulas paratiroides, traducándose en hipercalcemia e hipofosfatemia.

La paratiroidectomía es el único tratamiento curativo del hiperparatiroidismo.

Son criterios para cirugía: hiperparatiroidismo primario

sintomático, hiperparatiroidismo secundario sintomático con elevación de PTH no suprimible con tratamiento farmacológico, hiperparatiroidismo primario asintomático que cumpla: hipercalcemia e hipercalciuria, osteoporosis confirmada por densitometría ósea, nefrolitiasis o nefrocalcinosis, edad < 50 años, difícil seguimiento.

Según el protocolo de nuestro centro, para asegurar el éxito de la cirugía se debe realizar la extracción intraoperatoria de 5 muestras para determinación de PTH: inducción anestésica, exposición glandular, exéresis, 5 minutos post-exéresis y 10 minutos post-exéresis.

Debe observarse un descenso de la PTH intraoperatoria >50% a los 10 minutos post-exéresis respecto al nivel basal más alto. Una PTH intraoperatoria final < 40 pg/mL sugiere menor riesgo de persistencia y de recidiva.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de la determinación de PTH a nivel intraoperatorio y de la determinación de niveles de PTH y calcio en el seguimiento de paratiroidectomías.

**Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes sometidos a paratiroidectomía en el periodo entre Enero de 2018 y Diciembre de 2022.

Se evaluó el éxito de la cirugía mediante el descenso de la PTH intraoperatoria y la evolución a medio plazo con la medición de niveles de calcio y PTH a los 3-6 meses post-cirugía.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: sexo, edad, indicación quirúrgica, cirugía simple o múltiple, valores de PTH intraoperatoria, porcentaje del descenso de PTH intraoperatoria, valores de calcio (VR:8,5-10,6 mg/dL) y PTH (VR:12-88 pg/mL) en el seguimiento.

La determinación de los niveles de PTH se realizó mediante un inmunoensayo quimioluminiscente en la plataforma Access (Beckman-Coulter).

**Resultados:** El 72% de los pacientes son mujeres. Rango de edad entre 22 y 80 años.

Se realizaron 71 paratiroidectomías, 64 debidas a hiperparatiroidismo primario, 3 a hiperparatiroidismo secundario a ERC, 2 a hiperparatiroidismo secundario a toma de litio y 1 a hiperparatiroidismo terciario.

Un 84% fueron cirugías únicas y un 16% cirugías múltiples (hemitiroidectomía, tiroidectomía, timectomía, autotransplante de paratiroides).

Un 96% de las cirugías fueron exitosas, con un descenso de PTH >50% respecto al nivel basal más elevado. Se alcanzaron cifras de PTH <40 pg/mL en un 69% de intervenciones. Hubo que extraer muestras tras los 10 minutos postexéresis en un 32% de las cirugías para asegurar el descenso >50%.

Un 14% de pacientes tuvieron una recidiva bioquímica a los 3-6 meses, con cifras de PTH superiores a valor de referencia.

**Conclusiones:** Es importante resaltar la importancia del papel del laboratorio clínico en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. Pudiendo asegurar al finalizar la intervención, gracias a la determinación de PTH intraoperatoria, que un 96% de las cirugías fueron exitosas. Y, con las determinaciones de PTH y calcio, que un 86% de los pacientes no han sufrido recidivas a medio plazo.

#### Bibliografía:

- Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism. JCEM 2018. 103(11):3993-4004.
- Locchi F, Cavalli T, Giudici F, Brandi ML, Tonelli F. Intraoperative PTH monitoring: a new approach based on the identification of the "true" time origin of

the decay curve. Endocr J. 2014;61(3):239-47. doi: 10.1507/endocrj.ej13-0446. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24317294.

- Wharry LI, Yip L, Armstrong MJ, Virji MA, Stang MT, Carty SE, McCoy KL. The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go? World J Surg. 2014 Mar;38(3):558-63. doi: 10.1007/s00268-013-2329-6. PMID: 24253106.

## 209

### EVALUACIÓN DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA COMO MARCADOR DE RESERVA OVÁRICA EN NUESTRA POBLACIÓN

C.G. Puerto Cabeza, N. Padilla Apuntate, C. García Carro, M.C. Carreras Fernández, M.P. Fernández Lacruz, E.L. Ladislao Herrero, M.Á. Castillo Arce, M.Á. César Márquez.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Introducción:** El término **reserva ovárica (RO)** se ha usado clásicamente para describir el potencial reproductivo de la mujer. Clásicamente, su evaluación se realizaba mediante la determinación de la **Hormona Folículo Estimulante (FSH)**, que es producida y liberada por las células gonadotropas de la adenohipófisis. Recientemente, la FSH ha sido reemplazada por la **Hormona Antimulleriana (AMH)**. La AMH es secretada por las células de la granulosa de los folículos ováricos.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de la AMH como biomarcador sérico de RO en nuestra población.

**Material y método:** Grupo de estudio: 78 mujeres (edad media: 35,6±3,16 años) sometidas a proceso de reproducción asistida, durante el periodo de enero a noviembre de 2020.

Se llevó a cabo un estudio estadístico descriptivo retrospectivo para confirmar la relación entre los niveles de AMH y FSH, y el **Recuento de Folículos Antrales (RFA)** observados en ambos ovarios mediante ecografía transvaginal en cada paciente, lo cual constituye la RO.

La FSH se determinó mediante inmunoensayo quimioluminiscente con partículas paramagnéticas en el equipo Dxl 800 (Beckman Coulter®). La AMH se determinó mediante inmunoensayo quimioluminiscente en el equipo Cobas e411 (Roche®), ambos en muestras de suero.

La base de datos y el análisis estadístico se realizó con Microsoft Excel 2010. La población de estudio se dividió en dos grupos:

1. Baja RO cuando RFA<7
2. Alta RO cuando RFA>=7

La relación entre las variables AMH y RFA, así como FSH y RFA se recoge en la tabla 1. Las medias de AMH y FSH de cada grupo se compararon mediante la prueba t-Student.

**Resultados:** Las mujeres que tenían baja RO presentaban bajos niveles de AMH (x=0,56ng/mL) y altos niveles de FSH (x=9,85mUI/mL), mientras que aquellas mujeres con niveles altos de AMH (x=2,49ng/mL) y bajos de FSH (x=7,9mUI/mL) presentaban alta RO.

Se observó una clara diferencia entre los valores medios de AMH y de FSH en el diagrama de cajas (datos detallados en *tabla 1*). Al comparar la media de AMH en ambos grupos, se obtuvo un valor de significación mayor (p<0,001) que al comparar las medias de FSH (p<0,02).



Tabla 1	Baja RO			Alta RO			p
	X	Me	RIC (Q3-Q1)	X	Me	RIC (Q3-Q1)	
AMH (ng/mL)	0,56	0,98	(1,18-0,32)=0,86	2,49	3,05	(4,69-1,40)=3,29	<0,001
FSH (mUI/mL)	9,85	11,37	(13,18-8,15)=5,03	7,90	8,46	(10,43-7,04)=3,39	<0,02

**Conclusión:** Los bajos niveles de AMH se asocian a un menor RFA, lo cual puede ayudar a diagnosticar infertilidad femenina, así como indicar que existe menor probabilidad de gestación. Los niveles de FSH presentan una relación inversa con el RFA.

Este estudio demuestra la estrecha relación entre el RFA y los niveles de AMH, en nuestra población. Además, como los niveles de FSH oscilan a lo largo del ciclo ovárico y la AMH se mantiene estable, **está justificada su utilidad como biomarcador sérico de reserva ovárica.**

#### Bibliografía:

- Bunnewell, S. J. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, Vol. 113, No.4, (2020), 818-827.
- Loes M. E. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 105, No. 11, (2020), 3361–3373.

## 210

### EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE MACROPROLACTINEMIA EN NUESTRA ÁREA DE SALUD Y JUSTIFICACIÓN DE SU MEDIDA EN LA RUTINA CLÍNICA

A. López Ramal, L. García Moreno, O. Guillén Martínez, M.T. Fajardo Giménez.

*Hospital General Universitario, Elche.*

**Introducción:** La macroprolactinemia es una de las principales causas de diagnóstico erróneo de hiperprolactinemia. La macroprolactina está presente en el 4-40% de los pacientes con hiperprolactinemia, según los puntos de corte utilizados (generalmente 40-60% de recuperación de prolactina tras su precipitación con polietilenglicol (PEG). A pesar de su relevancia clínica, aún no existen estrategias de cribado universal para la realización de macroprolactina, así como tampoco unas directrices claras acerca de cómo debe informarse su o los valores de corte de la hormona libre.

**Objetivos:** Determinar el número de pacientes con macroprolactinemia entre los pacientes con hiperprolactinemia y analizar el número de pacientes con valores de prolactina elevados por la presencia de macroprolactina.

**Materiales y métodos:** Se recogieron los resultados de la medición de macroprolactina en pacientes de nuestra área de salud durante el 1 de enero de 2022 y el 31 de diciembre de 2022. Esta medición se realizó a aquellos pacientes que presentaron valores de prolactina superiores a 60 ng/mL en mujeres y 30 ng/mL en hombres (valores de referencia: 18.6 ng/mL y 17.9 ng/mL, respectivamente), a través de la precipitación con PEG y utilizando los analizadores VITROS XT-7600. La existencia de macroprolactinemia se definió como la presencia de al menos un 40% de la

hormona libre sobre el total tras la precipitación con PEG. Se evaluó el porcentaje de pacientes con macroprolactinemia entre la población a estudio y el número de pacientes que fueron clasificados erróneamente como pacientes con hiperprolactinemia antes de la extracción con PEG.

**Resultados:** Se analizaron 190 muestras, 128 de las cuales pertenecían a mujeres y 62 a hombres, observándose una prevalencia de macroprolactinemia total del 4.7%, del 5.5% en las mujeres (7/128) y del 3.2% en los hombres (2/62). Además, el 1.6% de las prolactinas altas tanto en hombres como en mujeres se achacaron a la presencia de macroprolactinemia superiores al punto de corte, aunque los valores de prolactina del 3.9% de mujeres y del 4.8% de hombres se normalizaron tras la precipitación con PEG. Los resultados se encuentran detallados en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los pacientes en función de la presencia de macroprolactina y los valores de prolactina tras la precipitación con PEG.

	Hiperprolactinemia		Prolactina normal	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Macroprolactinemia (n=9)	5/128 (3.9%)	1/62 (1.6%)	2/128 (1.6%)	1/62 (1.6%)
No macroprolactinemia (n=181)	118/128 (92.2%)	58/62 (93.5%)	3/128 (2.3%)	2/62 (3.2%)

**Conclusiones:** La prevalencia de macroprolactinemia en nuestra población a estudio fue baja si la comparamos con la bibliografía, debido posiblemente a la baja cantidad de tamaño muestra y al elevado valor de macroprolactina utilizado como punto de corte. Asimismo, la determinación de macroprolactina permitió reclasificar al 4.2% de los pacientes falsamente que presentaban inicialmente valores elevados de prolactina, justificando la realización de este protocolo. Por lo tanto, su medición resulta recomendable en los laboratorios clínicos, pero es necesario clarificar los valores de corte elegidos, así como la conveniencia de realizar un cribado universal a todos los pacientes con hiperprolactinemia.

#### Bibliografía:

- Biagetti, Betina, Macroprolactina: del laboratorio a la práctica clínica. Recomendaciones del grupo de trabajo de laboratorio de la SEEN y de la comisión de hormonas de la SEQCML sobre la medición e informe del resultado de la macroprolactina, *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, Vol. 69 Núm. 1- 2022, páginas 63-69.

## 211

### EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE HORMONAS TIROIDEAS EN NUESTRO LABORATORIO

V. O'valle Aísa, E. Guillén Campuzano.

*Catlab, Terrassa.*

**Introducción:** Las disfunciones tiroideas (DT) son la segunda causa de enfermedad endocrina tras la diabetes mellitus, generando un elevado número de peticiones al laboratorio, siendo así importante la implementación de estrategias de adecuación de la demanda tanto para realizar un diagnóstico correcto como optimizar los recursos.

El diagnóstico y seguimiento de los estadios subclínicos de las DT, debido a la inespecificidad de sus síntomas clínicos, se basa en determinaciones bioquímicas.

Las guías clínicas y bibliografía, recomiendan iniciar el estudio de la función tiroidea con la tirotrópica (TSH), considerado como el mejor indicador del estado tiroideo y ampliando el estudio de hormonas tiroideas a través de algoritmos consensuados, en función de las concentraciones de TSH.

Solicitudes inadecuadas producen errores en la interpretación de los resultados de pruebas del laboratorio, repercutiendo en la salud de los pacientes.

**Objetivo:** Valorar la adecuación de la demanda de la solicitud de hormonas tiroideas en nuestro laboratorio.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo. Se incluyeron las peticiones del mes de abril de 2023 que incluían hormonas tiroideas, a partir de los datos del SIL. Se calcularon los siguientes indicadores de adecuación descritos en la literatura: ratio T4L/TSH (<0,25) y T3L/TSH (<0,1).

**Resultados:** Durante el mes de abril se procesaron un total de 17679 de determinaciones de TSH, de las cuales el 83,47% (14756) presentaban concentraciones dentro del intervalo de referencia [0,27 ; 0,42  $\mu$ UI/L]. Se solicitaron 8844 determinaciones de T4L, de las cuales solo el 33% (2924) se ajustaban a las recomendaciones de las guías clínicas; con un ratio T4L/TSH=0,5.

En nuestra cartera de servicio del laboratorio no hay establecidas restricciones para la solicitud de las distintas hormonas tiroideas, existiendo un algoritmo de ampliación de la determinación de T4L cuando la TSH se encuentra fuera del intervalo [<0,27; >4,2]. Las T3L solicitadas fueron 240 (Ratio T3L/TSH=0,01) pero solo el 19% procedían según los valores de TSH y T4L.

Los servicios solicitantes mayoritarios fueron: 74% atención primaria; 4,2% pediatría; 3,7% endocrinología; 2% urgencias, 1,6% ginecología y 14,5% otros servicios.

**Conclusiones:** De los resultados obtenidos, se observó un elevado número de determinaciones de T4L no justificadas acorde a las recomendaciones de las guías para el estudio de las DT, confirmándose con un ratio de T4L/TSH = 0,5, como indicador de proceso, superior a 0,25; lo que sugiere la necesidad de intervenir en la adecuación de la solicitud de T4L.

Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas, la medida de la concentración de TSH es el mejor indicador del estado tiroideo, al ser más sensible que la T4L, para detectar exceso o déficit de hormonas tiroideas, por lo que se debería implantar un algoritmo para adecuar la solicitud de hormonas tiroideas de los centros solicitante y promover las buenas prácticas de nuestro laboratorio.

Es la labor del profesional de laboratorio ofrecer un valor añadido a nuestro trabajo, lo que repercutiría en un beneficio final para el paciente.

#### Bibliografía:

- Salinas M et al. Solicitud de pruebas de función tiroidea desde Atención Primaria en España. *Endocrinol. Nutr.* 2016;63 (1): 19-26.
- Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in

Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. 2012.

- Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina del Laboratorio; 2021. Ed 2.

## 212

### EVALUACIÓN DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

O. Baixauli Algilaga, R. Martínez López, J. Torres Hernandez, J.Á. López Albaladejo, L. Criado Cuenca, M.F. López Marín, P. Izquierdo Martínez.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una patología que comprende desde la esteatosis con o sin inflamación hasta procesos más avanzados como la cirrosis o carcinoma hepatocelular.<sup>1</sup>

Es importante un diagnóstico precoz debido a su alta prevalencia y su invisibilidad en etapas tempranas.<sup>2,3</sup> El *gold estándar* para su diagnóstico es la biopsia hepática, aunque también se recurre a métodos no invasivos: las técnicas de imagen, el análisis de biomarcadores y el cálculo de índices de fibrosis como el FIB-4.<sup>3</sup>

**Objetivo:** Realizar un estudio del comportamiento de los biomarcadores de función hepática y del FIB4 en pacientes con esta patología.

**Material y métodos:** Para el estudio se seleccionan pacientes ingresados diagnosticados de EHGNA durante el año 2021. Los datos bioquímicos se obtienen del Sistema Informático Laboratorio: Fosfatasa alcalina (FA), GOT, GPT, GGT y el FIB4.

Se calcula la mediana y el porcentaje de pacientes que están por encima del límite superior de normalidad: de 2 a 4 veces para GOT y GPT, y de 1,5 a 3 para GGT y FA.<sup>3</sup> Con relación al FIB-4 se distribuye a los pacientes de acuerdo en zonas no patológica < 1,3, gris: 1,3 – 2,67 y patológica > 2,67. Los cálculos se han realizado con los programas R-Comander y Excell.

**Resultados:** Se han recogido 3094 analíticas de 255 pacientes y 56,1% son varones.

Los resultados de la mediana para los biomarcadores de función hepática y FIB-4 son: para hombres, GOT (5-40 U/L): 23, GPT (5-41 U/L): 30, FA (40-129 U/L): 89, GGT (5-61 U/L): 64 y FIB-4: 1,49. Para mujeres, GOT (5-32 U/L): 20, GPT (5-33 U/L): 20, FA (35-104 U/L):104, GGT (5-36 U/L): 67 y FIB-4: 1,38.

Los resultados para la GOT y GPT en un elevado porcentaje de pacientes (88,5% y 86,5% en mujeres, y el 88,1% y 81,1% en hombres, respectivamente) se encuentran por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad. En la FA, 72,7% de las mujeres y 87,7% de los hombres tienen resultados inferiores al 1,5 sobre el límite superior de la normalidad. En cambio, en la GGT, 55,3% de las mujeres y 41,1% de los hombres tienen valores 1,5 veces superiores al límite superior de la normalidad.

Por último, los resultados del FIB-4 para hombres y mujeres se distribuyen aproximadamente 18% en zona patológica, 38% en zona gris y 44% en zona no patológica.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes tienen resultados inferiores a dos veces el límite superior de la normalidad para los biomarcadores GOT y GPT, e inferiores a 1,5 veces el límite superior de la normalidad para la FA. Sin embargo, aproximadamente el 48% de los pacientes muestran valores de GGT 1,5 veces superiores al límite superior de la normalidad. Del FIB-4 aproximadamente el 56% de los pacientes se sitúan en las zonas gris y patológica. Esto sugiere que el índice FIB-4 identifica a un mayor número de pacientes con EHGA en comparación a los biomarcadores de función hepática, pudiendo ser útil para el diagnóstico de la enfermedad.

**Bibliografía:**

- Powell, E. E., Wong, V. W. S., Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10290, pp. 2212–2224). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32513](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32513)
- Guerra-Ruiz, A. R., Casals, G., Iruzubieta, P., Lalana, M., Leis, A., López, R. M., Crespo, J., Morales-Ruiz, M. (2021). Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(2), 209–219. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0062>
- Cebreiros López, I., Noguera Velasco, J. A. (2018). Valoración de la enfermedad por hígado graso no alcohólico desde el laboratorio clínico. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 11(3), 163–173. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.10.004>

213

**EVALUACIÓN DE UN ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB UTILIZANDO LOS BIOMARCADORES TAU TOTAL, TAU FOSFORILADA Y RT-QUIC**

B. Nafría Jiménez, A. Garrido Chércoles, M.J. Izquierdo Vicente, P. Pascual Usandizaga, D. Álvarez Nistal, N. López Barba, J. Barado Hualde, E. Bereciartua Urbieta.

*Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.*

**Introducción:** El diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es a veces complejo debido a que se presenta con múltiples manifestaciones clínicas, algunas de ellas superponibles con otras demencias rápidamente progresivas. Actualmente, las pruebas diagnósticas de ECJ, entre las que se incluyen los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), permiten una aproximación diagnóstica *premortem*. Entre dichos biomarcadores de primera línea se pueden distinguir las proteínas Tau total (T-Tau), Tau fosforilada (p-Tau) y proteína 14.3.3 que indican daño neuronal, y biomarcadores específicos de enfermedad priónica que permiten mejorar el enfoque diagnóstico (RT-QuIC).

**Objetivo:** Evaluar un algoritmo diagnóstico de ECJ que combina T-Tau, p-Tau y RT-QuIC.

**Material y métodos:** Previo a la implantación del algoritmo se realizó en nuestro Centro un estudio retrospectivo (n=188) para valorar el rendimiento diagnóstico de T-Tau y p-Tau en casos confirmados y posibles de ECJ (n=18) según criterios del Grupo Europeo de Trabajo de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Los puntos de corte seleccionados (análisis curvas ROC) fueron de 800 pg/mL y 28 para T-tau y ratio T-tau/p-Tau, respectivamente.

**Algoritmo diagnóstico:** a todo paciente valorado por los Servicios de Neurología de nuestra Área Sanitaria, con necesidad de descartar ECJ se le realiza las determinaciones de T-tau y p-Tau en LCR mediante la técnica de electroquimioluminiscencia (Roche®, Elecsys). Si los valores son inferiores a los puntos de corte descritos anteriormente se considera que la enfermedad priónica es improbable y no se realizan pruebas adicionales. En caso de que alguno de los dos supere dichos valores, el resultado del algoritmo se considera positivo y se realizaría la prueba RT-QuIC (ensayo de 2ª generación que utiliza como sustrato proteína de hámster truncada), para descartar o confirmar ECJ.

Se valoró también la mejora en tiempos de respuesta y optimización de recursos materiales al aplicar el algoritmo.

**Resultados:** Durante el periodo febrero 2021-marzo 2023 se aplicó el algoritmo a 70 pacientes, resultando en 55 ECJ improbables (seguimiento posterior dirigido a otras demencias) y 15 casos con el algoritmo positivo (21,5 %). De estos últimos, 9 casos fueron ECJ confirmados con autopsia (8 esporádicos y 1 genético). Los 6 casos restantes considerados como falsos positivos predominaron los diagnósticos de encefalitis e ictus.

El tiempo de respuesta de T-Tau y p-Tau fue como máximo de una semana y RT-QuIC de aproximadamente un mes. De esta forma, con los biomarcadores de primera línea se puede descartar ECJ en un periodo corto de tiempo o establecer un riesgo muy alto de que exista, hasta disponer de la confirmación por RT-QuIC. Mediante la aplicación del algoritmo se consiguió una reducción aproximadamente del 76 % en recursos materiales.

**Conclusiones:** La aplicación del algoritmo detectó todos los casos de ECJ con una especificidad superior al 90%. La automatización de los biomarcadores T-Tau y p-Tau permite agilizar el proceso diagnóstico de ECJ. La combinación de biomarcadores de primera línea con RT-QuIC consigue una importante reducción de recursos de laboratorio dedicados al diagnóstico de enfermedad priónica.

**Bibliografía:**

1. Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet Neurology*. 2021 Mar;20(3):235–46.
2. Fayolle M, Lehmann S, Delaby C. Comparison of cerebrospinal fluid tau, ptau(181), synuclein, and 14-3-3 for the detection of Creutzfeldt-Jakob disease in clinical practice. *J Neural Transm*. 2022;129(2):133–139.
3. Hermann P, Haller P, Goebel S, et al. Total and Phosphorylated Cerebrospinal Fluid Tau in the Differential Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and Rapidly Progressive Alzheimer's Disease. *Viruses*. 2022;14(2):276.

214

### EXPERIENCIA EN LA TRANSICIÓN DE LA MEDICIÓN DE TESTOSTERONA LIBRE POR INMUNOENSAYO A FÓRMULA DE ESTIMACIÓN MEDIANTE SHBG

K. Sefrioui, M. Pedrosa Serrano, J.M. Iturzaeta Sánchez, M. Duque Alcorta, M.L. González Casaus, M.G. Serrano Olmedo, R. Gómez Rioja.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** En 2022 las sociedades de endocrinología españolas y la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio pusieron en consenso las distintas formas de medición de esteroides sexuales en el laboratorio.

En cuanto a la testosterona libre (importante en el diagnóstico del hipogonadismo masculino e hiperandrogenismo femenino) recogen las limitaciones de los inmunoensayos directos y recomiendan medirla mediante espectrometría de masas o su cálculo mediante ecuaciones basadas en las concentraciones de testosterona total, SHBG y albúmina. Las guías clínicas indican que existen diferencias entre métodos, recomendando el uso de fórmulas frente a inmunoensayos aunque no existe mucha información publicada al respecto.

En nuestro laboratorio utilizamos el inmunoensayo directo hasta el año 2021, cuando decidimos consensuadamente con los Servicios de Endocrinología, Dermatología, Urología y Ginecología su cálculo mediante dos fórmulas basadas en la determinación de SHBG por inmunoensayo: índice androgénico libre (FAI) y Vermeulen (cFTV). De esta manera, en el hipogonadismo en varones se utilizaría el Vermeulen mientras que en el caso del hiperandrogenismo femenino se optaría por la aplicación del FAI.

Durante 6 meses llevamos a cabo un periodo de transición aportando los resultados en paralelo para facilitar el seguimiento de los pacientes. Presentamos los resultados obtenidos durante la comparación.

**Objetivos:** Valorar la utilidad de medir la testosterona libre por inmunoensayo frente a fórmulas de estimación mediante SHBG.

**Material y métodos:** Durante la evaluación se incluyeron 482 pacientes adultos. Se determinó la testosterona total mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia en el equipo Atellica Solutions (*Siemens*) y la testosterona libre por cuantificación directa mediante inmunoensayo (*Maglumi 1000*) y mediante su cálculo usando cFTV y FAI.

Comparamos los valores obtenidos mediante una t-student pareada y efectuamos un estudio de correlación con regresión lineal.

**Resultados:** Los niveles medios de testosterona medida por Maglumi son significativamente inferiores a los obtenidos por cFTV (11,1 vs 49,8 pg/mL). Sin embargo, en el estudio de correlación se observan coeficientes de Pearson superiores a 0,89 en todas las comparaciones (tabla). La ecuación de regresión comparando Maglumi y cFTV es:  $\text{Maglumi} = 0,19 \cdot \text{cFTV} + 1,46$  y para Maglumi y FAI:  $\text{Maglumi} = 0,34 \cdot \text{FAI} + 1,39$ . cFTV presenta los resultados en las mismas unidades que Maglumi (pg/mL) mientras que el FAI es una ratio porcentual no referida a concentración de testosterona libre.

R Pearson	cFTV	FAI
Maglumi	0,937	0,894
cFTV		0,949

**Conclusión:** En este periodo hemos podido observar que la testosterona libre mediante inmunoensayo y la fórmula de Vermeulen presentan una gran correlación pero con un factor de comparación aproximado de  $\text{TLMaglumi} = \text{cFTV}/5$ .

Los valores de referencia para cFTV pueden obtenerse en la bibliografía y se reflejan en los puntos de corte utilizados en las guías clínicas. Estos índices de referencia biológicos son superiores a los indicados por Maglumi pero no llegan a la magnitud de la diferencia observada entre métodos.

La utilización simultánea de estas metodologías durante un periodo transitorio ha sido de gran ayuda en el seguimiento de los pacientes.

#### Bibliografía:

- Casals G. Recomendaciones para la medición de esteroides sexuales en la práctica clínica. Documento de posicionamiento SEQCML/SEEN/SEEP. Adv Lab Med [Internet]. 2023;4(1):61–9.
- Shea JL. Free testosterone: clinical utility and important analytical aspects of measurement. Adv Clin Chem [Internet]. 2014;63:59–84.
- Ho CKM. Calculated free testosterone in men: comparison of four equations and with free androgen index. Ann Clin Biochem [Internet]. 2006;43(Pt 5):389–97.

215

### GESTIÓN DE LA DEMANDA DE PRUEBAS TIROIDEAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

B. Martínez Pérez, I. Ajuria Morentin, C. Ponga Palacio, I. Naharro Villafañe, E. Barrenechea Iparraguirre, C. Mar Medina.

Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

**Introducción:** El catálogo peticionario del laboratorio clínico en atención primaria ha de tener la cualidad de ofertar en una reducida selección de pruebas el estudio de un amplio abanico de enfermedades. Esto hace imprescindible evaluar cuidadosamente tanto la ampliación como la reducción de las pruebas disponibles.

Dentro del área de hormonas, la principal demanda son las hormonas tiroideas. Está ampliamente establecido que la única prueba de inicio que se ha de solicitar en una sospecha diagnóstica es la TSH, y a partir de su valor, el laboratorio completará el estudio con la T4L como test de segunda línea y posteriormente, según proceda o no, se estudiarán test complementarios (T3L, TPO, TSI). Respecto a los test complementarios hay que tener en cuenta que el 5-20% de la población tiene TPO positivos sin afectación tiroidea y su principal utilidad fuera del embarazo es evaluar el riesgo de progresión en el hipotiroidismo subclínico.

Nuestro laboratorio ha mantenido el acceso, desde primaria, a la TSH, T4L y TPO. A pesar de no tener sensación de excesivo abuso de peticiones, decidimos hacer un análisis de actividad de cara a establecer estrategias de gestión de la demanda.

**Objetivos:** Evaluar la posible modificación del catálogo

tiroideo de AP en nuestra área de referencia. Se excluyen de este estudio ámbitos de solicitud de endocrinología o ginecología (embarazadas).

**Métodos:** Se evalúa la actividad del laboratorio del año 2022 para las pruebas tiroideas solicitadas por parte de atención primaria.

**Resultados:** En el año 2022 se solicitaron un total de 77483 TSH, realizándose 8958 T4L. De estas peticiones, 2203 tuvieron una TSH normal con una T4L solicitada:

	Nº de pruebas	Porcentaje respecto a T4L total
T4L normal con TSH normal	2203	25%
		Porcentaje respecto a T4L normal con TSH normal
TSH normal con T4L normal	2176	99%
TSH normal con T4L patológica	27	1%

En este mismo año de 1320 TPO realizadas, 503 tenían la TSH normal.

**Conclusiones:** Del total de T4L solicitadas con TSH normal, un 99% no aportaron ningún valor al informe analítico. El 1% restante, o bien era muy cercano a la normalidad, o pertenecía a pacientes con diagnósticos previos de afectación tiroidea cuyo resultado de T4L no afectó al seguimiento del paciente, ya que principalmente hoy en día se realiza a través de la TSH.

Respecto a los TPO, no procederían en situaciones de una TSH no alterada, sin historia previa de afectación tiroidea fuera de embarazo.

Por todo ello retiramos del catálogo de AP la T4L, generándose desde el laboratorio ante una TSH patológica, y únicamente realizamos TPO si la TSH está o ha estado previamente alterada.

#### Bibliografía:

- Schneider C, Feller M, Bauer DC, Collet T-H, da Costa BR, Auer R, et al. (2018) Initial evaluation of thyroid dysfunction - Are simultaneous TSH and fT4 tests necessary? PLoS ONE 13(4): e0196631.
- Shine B, James T, Adler A. In primary care, is measuring free-thyroxine plus thyroid-stimulating hormone to detect hypopituitarism cost-effective? A cost utility analysis using Markov chain models BMJ Open 2019;9:e029369.
- Salinas M, et al. Solicitud de pruebas de función tiroidea desde Atención Primaria en España. Endocrinología y Nutrición, 2016-01-01, Volumen 63, Número 1, Páginas 19-26.

216

## GLUCOSILESFINGOSINA (Lyso-Gb1), BIOMARCADOR ESPECÍFICO Y PROMETEDOR EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

M.C. Herrero Fernandez, M.D.M. Sanchez Recio, R. Iglesias Garcia, P. De La Fuente Alonso, C. Martinez Carretero.

Complejo Asistencial de León, León.

**Introducción:** La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal (prevalencia 1/100.000), autosómica recesiva, debida a mutaciones en el gen

GBA(1q21), caracterizada por la deficiencia de la actividad enzimática glucocerebrosidasa (GBA) generando acúmulo de glucosilceramida en macrófagos del hígado, bazo y médula ósea, produciendo una gran variabilidad fenotípica y heterogeneidad clínica.

La EG tipo 3 es la menos frecuente (5% de los casos) de aparición temprana, es la forma neurológica subaguda, asociada con las manifestaciones sistémicas de la EG tipo 1: organomegalia (bazo, hígado), anomalías óseas y citopenia.

**Exposición del caso:** Paciente varón 22 años, diagnosticado en período neonatal de enfermedad de Gaucher tipo 3 por hepatoesplenomegalia, actividad de GBA disminuida y genotipo L444P/D409H. A los 8 meses de edad se inicia tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con *Imiglucerasa*, que mantuvo hasta los 8 años sin reacciones adversas. Desde los 10 años presenta deterioro neurológico, con pérdida de habilidades para lectura, escritura y lenguaje.

Desde 2013 controlado por Neuropediatria, se le cambia el tratamiento a terapia de reducción de sustrato (TRS) con *Miglustat*, ante la severa trombopenia y aumento de **quitotriosidas hasta 2740 nmol/h/ml** se reinicia tratamiento con *Imiglucerasa* con recuperación de plaquetas y disminución de quitotriosidasa.

En septiembre 2017 se sigue en Medicina Interna, con bioquímica: Glucosa 83mg/dL [70-105], Creatinina 0.86mg/dL [0,7-1,20], Filtrado glomerular estimado CKD-EPI 125mL/min/1.73m<sup>2</sup>, resto normal. **Quitotriosidasa 526 nmol/h/ml** [19-208], TSH 1.34µU/mL [0,55-4,70], 25-OHvitamina D 30ng/mL [30-100], Proteinograma e inmunoglobulinas normales. Hemograma, coagulación y VSG normales. La actividad de enzima convertidora de angiotensina (ECA) se realiza por un método adaptado para el cobas 8000 (Roche) del reactivo ECA *BÜHLMANN Laboratories AG* basado en un ensayo enzimático, los marcadores óseos mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente en el cobas e411 (Roche), los niveles de Quitotriosidasa y Lyso-Gb1 en plasma, se analizaron en un laboratorio externo por técnica fluorimétrica y cromatografía líquida/Tándem masas (LC-MS/MS), respectivamente.

El paciente está estable en tratamiento con *Imiglucerasa*, pero en situación de dependencia por su afectación neurológica, con buen control de manifestaciones hematológicas y sin afectación de la médula ósea. Presenta afectación ósea por osteoporosis, deformidades femorales en matraz de Erlenmeyer y escoliosis.

**Discusión:** La EG tipo 3 tiene mal pronóstico y en ausencia de tratamiento puede ser fatal en poco tiempo. En nuestro paciente, el diagnóstico precoz ha permitido iniciar la TES temprano y reducir las complicaciones, a veces irreversibles. El laboratorio es fundamental en el seguimiento de la enfermedad, determinando biomarcadores de actividad macrofágica como la ECA y quitotriosidasa, que con una sensibilidad 91.7% y especificidad 86.1% es el más utilizado. La Lyso-Gb1 es el biomarcador más prometedor con una sensibilidad y especificidad del 100%, correlaciona con la gravedad de la enfermedad y es importante en el seguimiento de la respuesta a la terapia.

#### Bibliografía:

1. ORPHANET <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/GuiaSyndromeGaucher.pdf>.
2. Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, Cozma C, et al. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. Int J Mol Sci. 21 de junio de 2019; 20 (12): 3033

Fecha	ECA	$\beta$ Crosslaps	Osteocalcina	PTHintacta	Quitotriosidasa	Lyso-Gb1
	18-55 U/mL	<0.3 ng/mL	<26.3 ng/mL	15-65 pg/mL	19-208 nmol/h/mL	<1.3 nmol/L
21/07/2009	72					
10/11/2010	56					
10/05/2011	51					
20/12/2011	80					
05/06/2012	69					
29/01/2013	60				2740	
17/02/2015		0.96	37	39		
14/01/2016			87	55		
19/05/2016			101	57		
20/10/2016			123	47		
23/09/2017			59	42	526	
05/01/2018			64	44	352	
06/09/2018		1.32	62	57	340	
16/05/2019				40	288	
03/10/2019				36	382	
10/11/2020					281	
10/06/2021					526	
17/03/2022					459	
23/03/2023					478	18,4

Tabla. Datos de Laboratorio. (Comunicación 216)

## 217

### HALLAZGO DE VARIANTES DE HEMOGLOBINA COMO CAUSA DE RESULTADOS DISCORDANTES DE HB A1C

C.D.J. Rojas Gomez, M.V. Gonzalez Bueno, M.E. Torregrosa Quesada, J. Frances Ferre.

Hospital General Universitario, Alicante.

**Introducción:** Las variantes de hemoglobina (HbV) aunque en su mayoría no tienen implicación clínica, pueden afectar (dependiendo del método utilizado) a la medición de la hemoglobina A1c (HbA1c), marcador fundamental para el control y manejo de la diabetes mellitus.

**Objetivo:** Describir la discordancia de resultados de HbA1c medidos en un nuevo equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) respecto a los obtenidos con su versión anterior.

**Material y método:** Se procesaron cuatro muestras de sangre total a través de HPLC con el analizador ADAMS A1c HA-8190V (Arkray®). Dos de ellas se midieron simultáneamente por la versión anterior, HA-ADAMS 8180V (también basado en HPLC), coincidiendo con la comparación de resultados entre ambos analizadores realizada durante la incorporación del ADAMS 8190V a nuestro laboratorio. Los resultados de las cuatro muestras se confirmaron mediante un método de electroforesis alcalina y ácida.

**Resultados:** En todos los casos presentados, la medida con el analizador ADAMS A1c HA-8190V evidenció un pico que eluye anteriormente a HbA0 (cercano al de HbA1c), emitiendo el analizador la alarma "Pico anormal (D) detectado", y sugiriendo la presencia de HbV D en las cuatro muestras procesadas.

En las dos muestras procesadas simultáneamente por

el ADAMS 8180V no se detectó ningún pico anómalo. En los otros dos pacientes, los valores de HbA1c obtenidos con el nuevo analizador fueron significativamente diferentes respecto a los obtenidos en su histórico (medidos por el ADAMS 8180V y que, a su vez, eran discordantes con las concentraciones de glucosa medidas en la misma extracción).

Los resultados por electroforesis de hemoglobina ácida y alcalina en las cuatro muestras mostraron una banda anómala heterocigota de características rápidas en la franja de las "J", no pudiendo la Hb anómala separarse de la HbA1c. El estudio concluye compatibilidad con la presencia de variante de cadenas beta de la globina (posible J-Bangkok, J-Calabria, K-Ibadam). Los resultados se muestran en la tabla I.

Paciente		Muestra actual		
Paciente 1	Glucosa (mg/dL)	232	232	
	%Hb 1Ac	6,5 [1]	12,4 [2]	
	Variante detectada	NO	D	
Paciente 2		Muestra actual		
	Glucosa (mg/dL)	113	113	
	%Hb 1Ac	4,1 [1]	6,0 [2]	
Paciente 3		Históricos del paciente		
	Glucosa (mg/dL)	244	195	Muestra actual
	%Hb 1Ac	5,2 [1]	5,7 [1]	8,9 [2]
	Variante detectada	NO	NO	D

Paciente 4		Históricos del paciente		Muestra actual
	<b>Glucosa (mg/dL)</b>	110	112	108
	<b>%Hb 1Ac</b>	4,5 [1]	4,2 [1]	<b>7 [2]</b>
	<b>Variante detectada</b>	NO	NO	D

Tabla 1. [1] Muestras procesadas por el ADAMS HA-8180V  
[2] Muestras procesadas por el ADAMS HA-8190V

**Conclusiones:** En los casos en que existan discordancias entre los niveles de HbA1c por HPLC y los valores de glucemia, pueden resultar útiles otros métodos de análisis basados en otros principios de determinación, como la electroforesis capilar alcalina y ácida.

La introducción de los nuevos equipos de HPLC ADAMS HA-8190V en nuestro laboratorio ha permitido la detección de variantes de hemoglobina D mejorando la medición de HbA1c, lo que repercute en un mejor control y seguimiento del paciente.

#### Bibliografía:

- Mitchai M, Suwansaksri N, Seanseeha S, Saenboonsiri J, Kraitree P, Piyapromdee J, Silsirivanit A. Misleading HbA1c Measurement in Diabetic Patients with Hemoglobin Variants. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jun 7;9(2):43. doi: 10.3390/medsci9020043. PMID: 34200315; PMCID: PMC8293317.
- Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 May 1;3(3):446-51. doi: 10.1177/193229680900300307. PMID: 20144281; PMCID: PMC2769887.
- Hb D: A Not So Rare Hemoglobinopathy\_ A. M. Shanthala Devi\_ *Indian J Hematol Blood Transf*

## 218

### HIPERCALCEMIA HUMORAL MALIGNA Y PTHrP. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Díez Blanco, M.E. Donoso Navarro, M. Marín Martínez, J. Vega Benjumea, I. Del Águila Barrado, M. Cuesta Sanz, A. Ferrando Muñoz, F.A. Bernabeu Andreu.

*Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.*

**Introducción:** El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) es una hormona polipeptídica que regula la proliferación y diferenciación celular en el desarrollo fetal y participa en la homeostasis de tejidos adultos. Su estructura es similar a la de la hormona paratiroidea (PTH), por lo que se une al receptor de la PTH e imita sus funciones. La PTHrP puede ser secretada por diferentes tumores en altas concentraciones, causando hipercalcemia humoral maligna (HHM), lo cual se asocia con mal pronóstico en neoplasias malignas.

Generalmente, la HHM se normaliza con el tratamiento de la neoplasia subyacente, pero si aumenta de forma severa, puede tratarse con fármacos hipocalcémiantes.

**Exposición del caso:** Paciente de 68 años en seguimiento por el Servicio de Oncología médica, diagnosticado de neumonía necrotizante cavitada de etiología no filiada y carcinoma escamoso de pulmón en estadio IV en tratamiento con carboplatino, paclitaxel y pembrolizumab. Se realiza interconsulta con el Servicio

de Endocrinología ya que en sus analíticas se observan sucesivas hipercalcemias (Tabla 1).

Debido a este hallazgo se solicita petición de PTH, obteniéndose un valor bajo de esta, 8 (rango de referencia: 19-88 pg/mL), por lo que se descarta una hipercalcemia PTH dependiente. El siguiente paso, fue solicitar PTHrP, cuyo resultado fue elevado, 5.2 pmol/L (valor de referencia: <1.5 pmol/L), con lo que se diagnostica al paciente de hipercalcemia tumoral por secreción de PTHrP. Se le pauta ácido zolendrónico 4 mg intravenoso, el 13/01/2023, consiguiendo disminuir las calcemias progresivas, como se observa en la tabla 1.

	Ca (VR: 8.7-10.3 mg/dL)
22/12/2022	11.1
27/12/2022	11.6
09/01/2023	11.9
13/01/2023*	13.1
13/01/2023	12.5
14/01/2023	11.0
15/01/2023	10.5
16/01/2023	10.1
18/01/2023	10.4
20/01/2023	9.8

Tabla 1. Resultados de la medición de calcio.

\*Comienzo del tratamiento con ácido zolendrónico.

**Discusión:** Como se ha visto en este caso, es importante realizar un diagnóstico diferencial de la hipercalcemia, ya que una HHM en una neoplasia maligna es señal de mal pronóstico.

Además, la medición de la PTHrP es útil en el diagnóstico de la HHM y sirve como marcador de respuesta terapéutica al tratamiento oncológico.

## 219

### HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA BENIGNA DE LA INFANCIA. HALLAZGO A TENER EN CUENTA EN EL LABORATORIO

J. Cabanes Madrid<sup>1</sup>, B. Luis Sánchez<sup>2</sup>, M. Ibáñez Vizcaíno<sup>1</sup>, J.M. Sánchez Zapardiel<sup>1</sup>, B. Hidalgo Calero<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** La determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (FA) tiene un alto valor diagnóstico y se ha convertido en una de las principales pruebas solicitadas al laboratorio de bioquímica, especialmente para el diagnóstico y seguimiento de colestasis y ciertas enfermedades óseas. Sin embargo, también puede verse elevada en situaciones fisiológicas. Particularmente en los niños, una de las principales causas de elevación de la FA es la hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HFTBI).

Este fenómeno, que es de carácter transitorio y sin secuelas posteriores, presenta como criterios diagnósticos

los llamados criterios de Kraut:

- Niños menores de 5 años.
- Acentuada y aislada elevación de los niveles de FA (superior a 1000 UI/L).
- Sin signos ni síntomas de enfermedad hepática u ósea.
- Normalización de los valores de FA antes de 4 meses.

#### Exposición del caso:

**Datos clínicos:** Varón de 20 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés que es citado en la consulta de Digestivo de Pediatría por presentar un cuadro de distensión abdominal y diarrea desde hace un mes.

**Datos de laboratorio:** Ante la diarrea crónica del paciente de causa desconocida, se solicitan diversas pruebas de laboratorio: hemograma, bioquímica general, así como pruebas microbiológicas ante la posibilidad de ser un cuadro infeccioso, las cuales resultaron negativas. Respecto al resto de la analítica, todos los parámetros se encuentran dentro del rango de normalidad para su edad excepto los niveles de FA, con un valor de 5610 UI/L (VN: 40-281 UI/L).

**Evolución clínica:** Se avisa al servicio peticionario de los valores de FA así como de la ausencia de alteración de otros parámetros que manifiesten algún trastorno hepático u óseo. Ante ello, se vuelve a citar al paciente para realizarle una exploración física en la que tampoco se halló ningún síntoma a destacar, por lo que se recomienda realizar un control de seguimiento clínico y analítico.

Al cabo de dos meses y medio, se remitió una segunda muestra a nuestro laboratorio y, con respecto a la primera analítica, los resultados de todos los parámetros fueron similares excepto los de la FA, cuyos niveles séricos habían descendido a 217 UI/L. Respecto a los episodios de diarrea, se le resolvieron tras la administración de un probiótico.

**Discusión:** En la actualidad, la etiología exacta de la HFTBI continúa siendo una incógnita, si bien es cierto que se han descrito distintas entidades asociadas como las infecciones, retraso ponderal o diarrea, entre otras. Dada la relativa frecuencia de este hallazgo, ante un marcado incremento de la FA y siguiendo los criterios de Kraut, se debe recomendar al servicio peticionario la repetición de la analítica a los pocos meses para confirmar este fenómeno.

Desde el laboratorio es esencial conocer no solo las situaciones patológicas sino también las fisiológicas en las que se pueden observar una importante elevación de algún parámetro, pues también puede ayudar a orientar el diagnóstico y así evitar someter al paciente a más estudios o pruebas innecesarias.

#### Bibliografía:

- Schonhaut B. L., et al. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia, Serie Clínica. Rev Chil Pediatr, 2016
- Ortega Páez E, et al. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Form Act Pediatr Aten Prim, 5, 2012: 91-95

220

## HIPERPARATIROIDISMO ASOCIADO AL TRATAMIENTO CON LITIO

B. Otero Victorero, E. Varela Piñón, E. Salgado Barbado, J. Ponte Fissgus, I. Mateos Jaime, N.F. Pascual Gómez, M.D.P. Sanz Martín.

**Introducción:** La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona polipeptídica sintetizada en la glándula paratiroides. La función de la PTH es ejercer como principal mecanismo regulador de las concentraciones de calcio y fosfato en el organismo.

El Litio (Li) es un fármaco destinado al tratamiento de los trastornos bipolares y la depresión mayor recurrente.

La aparición de hiperparatiroidismo en edades y sexo es poco frecuentes en pacientes tratados con Li. La evidencia experimental y la curación al suspender el tratamiento permiten sugerir una asociación causal entre el Li y el hiperparatiroidismo.

**Objetivos:** El propósito de este estudio es analizar la relación entre la toma de litio y la aparición de hiperparatiroidismo.

**Material y método:** Se realizó una exportación de datos desde el sistema informático (SIL-Modulab Werfen®) desde enero de 2021 hasta marzo de 2023. Como criterios de inclusión se seleccionó a los pacientes a los que se les solicitó tanto la PTH como la monitorización de los niveles de Litio. A su vez, se filtraron los pacientes eliminando posibles factores de confusión que pudiesen alterar los resultados (déficit de vitamina D e insuficiencia renal).

**Resultados:** Se encontraron 26 pacientes en tratamiento con litio a los cuales se les solicitó también los niveles de PTH.

Se eliminaron aquellos casos en los que los niveles de PTH estaban afectados por factores de confusión como el déficit de vitamina D y la insuficiencia renal quedándonos con 16 pacientes.

De estos 16 pacientes el 37% presentó niveles de PTH dentro de la normalidad y el 63% presentó niveles de PTH por encima del rango de normalidad.

De este último 63%, el 100% presentan niveles de calcio muy cerca o por encima del límite superior de normalidad.

Dentro de estos pacientes con la PTH elevada, el 60% presentó niveles de PTH por encima de los 100 pg/mL.

**Conclusión:** Están descritos diferentes mecanismos por los que el Li podría provocar el aumento de la PTH y con ello, debutar un hiperparatiroidismo. Entre ellos se encuentran:

- Incrementar el umbral del mecanismo sensor de calcio dentro de la glándula paratiroides.
- Inducir una sobreproducción de PTH mediante la inhibición del enzima glucógeno sintasa quinasa 3b.
- Inhibir el transporte de calcio a través de las membranas celulares.

Tras la obtención de datos se observa que en aquellos pacientes que están en tratamiento con litio no solo los niveles de PTH están aumentados si no que el 100% presentan hipercalcemia y, en más de la mitad, los niveles de PTH superan los 100 pg/mL por lo que se puede establecer una asociación causal entre ambos.

#### Bibliografía:

- Kumal Tuncel O, ÖZBEK SS, KAVUKÇU G, ÜNAL KOCABAŞ G, AKDENİZ F. Te Effects of Lithium on Calcium and Parathormone Levels: A Cross-sectional Study with Healthy Control. Turk J Psychiatry. 2019;30(3):5-10.
- Szalat, A., Mazeh, H., & Freund, H. R. (2009). Lithium associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. European Journal of Endocrinology, 160, 317–323.



221

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

M.E. Gómez Martínez, A. Olivencia Ibáñez, E. Martínez Soriano, A. Septien Martín, J.M. García López, A. Morales Cuesta, C. Martínez Martínez, A. Ullici.

*Hospital General Universitario de Elche, Elche.*

**Introducción:** La hiperplasia suprarrenal congénita es un grupo de trastornos genéticos que afecta a las glándulas suprarrenales. Estas producen hormonas implicadas en múltiples funciones como el mantenimiento de procesos metabólicos, madurez sexual y la regulación de agua y sal, etc.

Existen dos tipos de hiperplasia suprarrenal:

- Forma clásica: menos frecuente y más grave, se suele dar en el nacimiento o en la primera parte de la infancia.
- Forma no clásica: más leve y común, se da en la infancia o principio de la adultez.

**Exposición del caso:** Varón de origen magrebí con criptorquidia y falta de desarrollo genital. A los 7 meses de edad se le realiza un estudio por escasa ganancia de peso en el que se incluyen pruebas analíticas y pruebas de imagen. Se le realiza una ecografía pélvica en la que se observa ausencia de testículos, por lo que se solicita pruebas citogenéticas. En pruebas realizadas se detecta la anomalía conocida como *el síndrome del varón 46 XX*.

A la edad de 15 meses acude al centro de salud por sospecha de panhipopituitarismo como diagnóstico principal. Se le realiza otra analítica que incluyó bioquímica de iones y varios parámetros endocrinos.

Se observan los siguientes resultados:

**Primera analítica febrero 2023**

PARÁMETRO	VALOR
TSH	5,155 (0,58-6,88 mUI/ml)
FT4	1,54 (0,79-2,35 ng/dl)
<b>TESTOSTERONA</b>	<b>0,13 (0,05-0,1 ng/mL)</b>
ACTH	48,2 (4,7-48,8 pg/mL)
<b>CORTISOL</b>	<b>2,4 (4,5-22,7 mg/dL)</b>
<b>17-OH PROGESTERONA</b>	<b>1,29 (0,16-0,74 ng/mL)</b>

Se contacta con el profesional clínico responsable del paciente y se comenta el caso, recomendando la extracción de una segunda analítica.

**Segunda analítica marzo 2023**

PARÁMETRO	VALOR
TESTOSTERONA	<0,05 (0,05-0,1 ng/mL)
AMH	0,42 (0,77-5,24 mg/mL)
<b>CORTISOL</b>	<b>2,4 (4,5-22,7 mg/dL)</b>
<b>17-OH PROGESTERONA</b>	<b>2,37 (0,16-0,74 ng/mL)</b>

Al confirmarse los niveles de cortisol y 17-OH Progesterona y junto con la clínica del paciente, finalmente se le diagnostica hiperplasia suprarrenal congénita clásica.

**Conclusiones:** La hiperplasia suprarrenal congénita clásica es una enfermedad rara y que en un caso con

alteraciones del cariotipo que afectan al desarrollo sexual puede pasar desapercibida. Por ello, es indispensable la comunicación entre clínicos y profesionales del laboratorio para el hallazgo de patologías que puedan estar encubiertas por enfermedades genéticas.

**Bibliografía:**

- Baetens D, Stoop H, Peelman F, et al. NR5A1 is a novel disease gene for 46,XX testicular and ovotesticular disorders of sex development. *Genet Med* 2017; 19:367.
- Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:141-56.

222

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD NEOPLÁSICA SUPRARRENAL**

A. Martínez De Prado<sup>1</sup>, I. Naharro Villafañe<sup>2</sup>, S. García Muñoz<sup>1</sup>, S. Domenech Manteca<sup>1</sup>, I. Santos Diez<sup>1</sup>, Á. Collado Pérez<sup>1</sup>, I. Benito Lorenzo<sup>1</sup>, F.J. Aguayo Gredilla<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao; <sup>2</sup>Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

**Introducción:** El adenoma suprarrenal es una neoplasia agresiva de mal pronóstico con una incidencia anual de 0,5-2 casos/millón. A pesar de ser una entidad poco frecuente, su elevada morbimortalidad asociada a un diagnóstico tardío la convierte en una enfermedad de elevada relevancia clínica.

Se caracteriza por alteraciones en la esteroidogénesis que dan lugar a un conjunto de síndromes hormonales destacando el hipercortisolismo y la virilización. El diagnóstico, basado en la caracterización hormonal y técnicas de imagen, ayuda a la detección del tumor en fases iniciales permitiendo un mejor pronóstico.

**Exposición del caso:** Mujer de 29 años, con antecedentes de estenosis pielouretral izquierda, derivada al servicio de Nefrología para estudio de hipertensión arterial (HTA) por cefaleas de un año de evolución acompañadas de polaquiuria y nicturia. La paciente presentaba un fenotipo normal, sin alteraciones menstruales ni hirsutismo.

La exploración física objetivó una presión arterial elevada. En la analítica rutinaria destacaba una ligera hipokalemia 3,12 mEq/L (VR: 3,5-5,1 mEq/L) con resto de parámetros bioquímicos normales.

Se solicita estudio ampliado en posición supina, que reveló una actividad de renina plasmática baja 0,2 ng/mL/h (VR: 0,6- 4,18 ng/mL/h), renina baja 2,4 mU/L (VR: 2,8-39,9 mU/L) y concentración de aldosterona 7,3 ng/dL (VR: 1,17-23,6 ng/dL), acompañadas de cromogranina A, testosterona, catecolaminas urinarias, 3-metoxitiramina, y cortisol libre en orina normales. Además, se determinaron ACTH y DHEA plasmáticos que resultaron también normales.

En la tomografía abdominal destacaba la presencia de una masa suprarrenal derecha hipervascularizada. El estudio anatomopatológico confirmó la presencia de un adenoma suprarrenal. Adicionalmente, se determinaron 11-desoxicortisol y corticosterona (que resultaron normales) y desoxicorticosterona (DOCA) que fue muy elevada 234,9 ng/dL (VR: 2,0-15,0 ng/dL), 16 veces por encima del límite superior de normalidad.

Con todo ello se decidió realizar cirugía laparoscópica y

al mes, la analítica mostraba concentraciones normales de DOCA (7,1 ng/mL) y potasio, desapareciendo la poliuria y virviendo su clínica hipertensiva.

**Discusión:** La presencia de cefaleas y/o taquicardias asociadas a una hipokalemia, debe hacernos plantear la posibilidad de una forma secundaria de HTA, ya sea producida por un exceso de catecolaminas o por alteraciones electrolíticas. Se debe establecer si hay una causa endocrina que justifique la HTA, como puede ser el exceso de mineralocorticoides, siendo el hiperaldosteronismo primario la causa más frecuente. Sin embargo, no deben descartarse entidades menos comunes, como el adenoma suprarrenal.

Es necesario posteriormente realizar un estudio radiológico y hormonal ampliado, que pueda orientar precozmente el diagnóstico. En nuestro caso, resultó ser un inusual tumor suprarrenal productor de DOCA de forma aislada (en ausencia de hipersecreción de otros metabolitos esteroideos) en el seno de un adenoma radiológicamente agresivo de gran tamaño y vascularización.

El trabajo conjunto multidisciplinar y la revisión de parámetros analíticos alterados por parte del laboratorio (especialmente la DOCA) permitió establecer la sospecha de una neoplasia suprarrenal (que podría haber pasado desapercibida) y la instauración de un tratamiento quirúrgico temprano que resultó en un mejor pronóstico de la paciente.

#### Bibliografía:

- Shah, Manisha H., et al. "Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 19.7 (2021): 839-868.
- Makris, Konstantinos I., et al. "Missed opportunities to promptly diagnose and treat adrenal tumors." *Journal of Surgical Research* 276 (2022): 174-181.

## 223

### HIPOGLUCEMIA DE REPETICIÓN CAUSADA POR HIPERPLASIA DE CÉLULAS BETA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Palmero Llopis, M.A. El Hadi Barghout, J. Gálvez Remón.

*Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.*

**Introducción:** La hipoglucemia se define como la concentración de glucosa plasmática <70 mg/dL. El diagnóstico de hipoglucemia se basa en la tríada de Whipple: caracterizada por baja concentración de glucosa plasmática, junto con síntomas de hipoglucemia y su resolución tras la normalización de la glucemia.

La causa más frecuente de hipoglucemia en nuestro medio es el tratamiento hipogluceante o la hipoglucemia facticia. Otra causa es el hiperinsulinismo endógeno, provocado mayoritariamente por un insulinoma, y otras menos frecuentes, como son la nesidioblastosis o de origen autoinmunitario.

La nesidioblastosis es una hiperplasia de las células beta pancreáticas de causa desconocida caracterizada por un aumento de la secreción de insulina. Para su diagnóstico, es necesario un estudio de imagen negativo para insulinoma mediante tomografía computerizada (TAC), ecografía y la arteriografía pancreática con test de estimulación con calcio intraarterial negativo.

El caso expuesto pone de manifiesto la importancia de realizar un diagnóstico diferencial de hipoglucemia de causa endógena.

**Exposición del caso:** Paciente de 67 años, sin antecedentes patológicos de interés, es derivada por su médico de atención primaria al Servicio de Endocrinología al presentar hipoglucemias de repetición con pérdida de conocimiento, desorientación y pérdida de memoria desde hace años.

Tras la realización de pruebas bioquímicas, se obtienen los siguientes valores: glucosa 34 mg/dL (VR: 74-100), hemoglobina glicosilada (HbA1c) 4,2% (VR: 4,0-5,7), insulina 133 µUI/mL (VR: 7-24) y de péptido C 9,73 µg/mL (VR: 0,78-5,19).

Se realiza la medición de sulfonilureas en orina mediante cromatografía HPLC, descartando la hipoglucemia provocada por fármacos.

Mediante estudios de autoinmunidad, se descarta hipoglucemia de origen autoinmunitario al no detectarse anticuerpos anti-IA2, anti-GAD ni anti-insulina.

Para comprender la etiología, se solicita un (TAC) de abdomen y una ecografía de abdomen y pelvis. Los estudios de imagen muestran un páncreas normal, sin evidenciar lesiones con ocupación de espacio y con distribución de islotes dentro de la normalidad.

Con el fin de confirmar la inexistencia de insulinoma, se realiza arteriografía pancreática y el test de estimulación con calcio para medir niveles de insulina basal, a 30, 60, 90 y 120 segundos de las siguientes arterias:

- Hepática: 19, 25, 25, 27, 31 µUI/mL
- Mesentérica superior: 19, 16, 16, 15, 15 µUI/mL
- Gastroduodenal: 24, 24, 27, 22, 26 µUI/mL
- Esplénica: 14, 12, 23, 32, 30 µUI/mL

En este caso, el resultado del test fue negativo al no superar más del doble de las condiciones basales de insulina en cada una de las arterias, descartando la presencia de un insulinoma.

**Discusión:** La importancia de la presentación de este caso es destacar el abordaje de las hipoglucemias de repetición que cursen con un aumento de insulina de origen endógeno, teniendo en cuenta la existencia de patologías poco frecuentes para realizar un diagnóstico diferencial adecuado desde el laboratorio clínico, ya que la hipoglucemia constituye una emergencia médica que puede conllevar a la aparición de convulsiones, coma o secuelas neurológicas irreversibles.

## 224

### HIPOGLUCEMIA EN PACIENTE NO DIABÉTICO POR TRATAMIENTO PROLONGADO CON ANTIDEPRESIVOS

J. Granado León, N. González Pereira, M.S. Pacheco Delgado, C. Sánchez Hernández, I. Molero Vilches, A. Romero Gómez, A. Cano Rodríguez, N.C. Tirado Uyuni.

*Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.*

**Introducción:** La hipoglucemia en pacientes no diabéticos es un síndrome clínico infrecuente y de difícil diagnóstico caracterizado por concentración baja de glucosa en plasma, clínica compatible y resolución de los síntomas tras la elevación de la glucosa.

Realizar un diagnóstico diferencial con una cuidadosa

historia clínica y determinaciones bioquímicas y funcionales resulta imprescindible para obtener un diagnóstico precoz con el correspondiente tratamiento.

**Exposición del caso: Motivo del estudio:** interconsulta de Endocrinología para test de ayuno prolongado en mujer de 42 años por varios episodios de hipoglucemia (último: glucosa de 50mg/dL). Desde el laboratorio, se verifica la petición y se gestiona el ingreso para la realización de la prueba.

**Estudio analítico:** se realizan extracciones cada 6 horas durante tres días para medir glucosa, insulina y péptido C. Además, se recoge muestra de orina para medir cuerpos cetónicos cada 24 horas.

Cuando se observa una glucemia menor o igual a 60 mg/dL, las extracciones pasan a realizarse cada dos horas. La prueba finaliza cuando la glucosa es inferior a 45mg/dL, aparecen síntomas de neuroglucopenia o, en caso de permanecer asintomático sin hipoglucemia, tras 72h de ayuno.

En el momento de la hipoglucemia se extraen muestras para medir glucosa, insulina, péptido C, betahidroxibutirato sérico, cortisol, GH, antidiabéticos orales, proinsulina y cetonuria. Además, se realiza test de glucagón (1mg, iv.) con determinación de glucosa a los 10', 20' y 30'.

#### Resultados del test (35h de ayuno):

Parámetros	Resultado (VR)
Glucosa	45 mg/dL (74-106)
Insulina	2.24 µU/ml (1.9-23)
Péptido C	0.3 ng/mL (0.73-4.37)
B-hidroxibutirato	37.9 mg/dL (0.2-2.8)
Cetonuria	150 mg/dL (>5)
Ac. Antiinsulina	Neg
Antidiabéticos orales	Neg
GH	5.9 ng/dL (0.003-1)
Cortisol	19.19 µg/dL (4.3-22.4)

**Informe clínico de laboratorio:** Cociente glucosa/insulina >5 y curva plana tras administración de glucagón, cuerpos cetónicos positivos y lipólisis mantenida: **se descarta hiperinsulinismo.**

Antidiabéticos orales negativos: **se descarta facticia.**

Anticuerpos anti-insulina negativos: **se descarta autoinmune.**

**No se observa déficit de hormonas contrarreguladoras (GH y cortisol).**

Siguiendo algoritmos de diagnóstico diferencial de hipoglucemias, se decidió medir la concentración de **adrenalina en hipoglucemia** como hormona contrarreguladora. **Adrenalina: 14pg/mL (20-60).**

Tras obtención de estos resultados, se hizo una revisión del tratamiento farmacológico de la paciente observándose un tratamiento prolongado con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y adrenalina.

Estos resultados sugieren una posible **disfunción de la médula adrenal con respuesta contrarreguladora disminuida** ante una situación de hipoglucemia.

**Acción terapéutica:** se retiró el tratamiento con antidepresivos y no ha presentado nuevos episodios de hipoglucemia.

**Discusión:** El diagnóstico diferencial de hipoglucemias en pacientes no diabéticos implica descartar las causas más comunes como el hiperinsulinismo, las hipoglucemias facticias o aquellas de etiología autoinmune. Para ello, es necesaria una revisión estricta de la historia clínica y seguir un algoritmo diagnóstico que permita descartar progresivamente todas las causas posibles.

El aumento de tratamientos antidepresivos en los últimos años parece justificar la determinación de adrenalina junto con GH y Cortisol como hormonas contrarreguladoras en el diagnóstico diferencial de las hipoglucemias a pesar de no estar incluida en las guías clínicas.

#### Bibliografía:

- Derijks HJ, Meyboom RH, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Lindquist M, Egberts AC. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 May;64(5):531-8.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Jan;5(1):157-68.
- DE LA GLUCOSA, HOMEOSTASIS. Protocolos de endocrino-metabolismo. *Boletín de Pediatría*, 2006, vol. 46, no SUPL 1, p. 69-75.

## 225

### HIPONATREMIA CAUSADA POR EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A.M. Quesada Marín, P.A. Izquierdo Sayed, M. Santamaría López, J. Ruiz Cara, R. Escobar Conesa, F.I. Rodríguez Sanchez.

*Hospital Torrecárdenas, Almería.*

**Introducción:** La diabetes insípida (DI) es una enfermedad provocada por el déficit de Hormona Antidiurética (ADH)/Vasopresina (DI Central) o por resistencia a su acción (DI Nefrogénica). La ADH es sintetizada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenada en forma de gránulos secretores en la hipófisis. La secreción de ADH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano, cuya regulación fundamental está mediada por el aumento de la osmolalidad y la disminución del volumen plasmático, siendo su función principal el mantenimiento ambos a través de los los receptores V2 localizados en el tubo colector de la nefrona, aumentando la reabsorción de agua, obteniendo una orina más concentrada con menor volumen. En ambos casos, la deficiencia en su acción renal conducirá a la aparición de una destacada poliuria y polidipsia.

**Exposición del caso:** Paciente de 72 años pluripatológico diagnosticado de diabetes insípida y recientemente de síndrome mielodisplásico, en seguimiento por Hematología, en tratamiento con azaticidina. Es trasladado a Urgencias por deterioro, inestabilidad, sudoración y con cifras tensionales bajas. Se le cursa analítica con Hemograma y parámetros bioquímicos, destacando característica pancitopenia en el hemograma y valores de urea 77 mg/dL, creatinina 1,25 mg/dL y sodio de 115 mEq/L. Tras comprobación de resultados se avisa al servicio peticionario para informar

de valores críticos. Se procede a la retirada del tratamiento con desmopresina para la diabetes insípida, administración de furosemida así como la corrección de concentración de sodio para estabilizar al paciente. En analíticas posteriores se confirmó la corrección paulatina de los niveles de sodio.

**Discusión:** Ante la complejidad de los pacientes pluripatológicos con varios tratamientos farmacológicos es imprescindible hacer un seguimiento exhaustivo para evitar reacciones adversas de los diferentes fármacos y complicaciones posteriores. Para ello, es necesario hacer las determinaciones analíticas según la patología y el tratamiento administrado; como ocurre en este caso, donde las determinaciones electrolíticas facilitó conocer el estado clínico del paciente y actuar de la forma más rápida posible contactando desde el laboratorio con los responsables del paciente y restableciendo la situación del enfermo.

**Bibliografía:**

- Runkle, I., Villabona, C., Navarro, A., Pose, A., Formiga, F., Tejedor, A., & Poch, E. (2013). El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Medicina Clínica*, 141(11), 507.e1-507.e10. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2013.09.002>
- Velásquez-Jones, L., & Medeiros-Domingo, M. (2014). Diabetes insípida nefrogénica. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 71(6), 332-338. <https://doi.org/10.1016/J.BMHIMX.2015.01.004>

## 226

### HIPOPOTASEMIA LIGADA A PARÁLISIS PERIÓDICA TIROTÓXICA

P. Duarte García, C. Amil Manjón, M.Á. Iglesias De La Puente.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La Parálisis Periódica Tirotóxica (PPT) es una complicación del hipertiroidismo caracterizada por episodios recurrentes de debilidad muscular aguda en las extremidades e hipopotasemia. Ambos síntomas son consecuencia del incremento de la actividad de la sodio-potasio-ATPasa provocado por el estado tirotóxico, lo cual acarrea la entrada de un flujo masivo de potasio a las células. La incidencia de la PTT es mayor en hombres de origen asiático, manifestándose, generalmente a partir de la tercera década de vida. En dos tercios de los casos aparece la sintomatología durante el reposo nocturno, desencadenada por la actividad física, el estrés o la ingestión de comida rica en hidratos de carbono.

**Exposición del caso:** Hombre de 21 años de origen chino traído a Urgencias por parálisis total de miembros inferiores y leve paresia de miembros superiores al despertarse por la mañana. Refiere la pérdida de unos 50 kg en el último año como consecuencia de una dieta muy restrictiva y una actividad física elevada. Niega clínica infecciosa reciente.

A su llegada a Urgencias se realiza una gasometría venosa en la que se objetiva un potasio de 1,0 mEq/L [3,5-5,1] sin otras alteraciones iónicas. En las posteriores muestras remitidas al laboratorio destacan: Glucosa 164 mg/dL [70-110], Potasio 1,52 mEq/L (leve interferencia por hemólisis), Magnesio 1,47 mg/dL [1,7-2,6], Fósforo 1,2 mg/dL [2,5-4,5] y Potasio (orina) 11,9 mEq/L. Tras integrar estos valores con la clínica del paciente se amplía por parte de

los facultativos del laboratorio un perfil tiroideo, arrojando los siguientes resultados: TSH<0,005 µUI/mL [0,40-4,50], T4 libre 5,18 ng/mL [0,70-1,90] y T3 libre 5,18 png/mL [2,27-5,06], estableciendo así el diagnóstico de hipopotasemia ligada a una parálisis periódica tirotóxica.

Se inicia tratamiento con la colocación de una vía de administración de cloruro potásico, consiguiendo la normalización de los niveles de potasio: 4,4 mEq/L en la gasometría realizada a cabecera del paciente. Este incremento del potasio acarrea la recuperación de la movilidad y los reflejos en las cuatro extremidades.

Tras la mejoría clínica se ingresa al paciente en el servicio de Endocrinología para continuar el estudio y pautar el tratamiento adecuado. La presencia de la anticuerpos anti-receptor TSH (TSI) permite establecer la enfermedad de Graves-Basedow como la etiología del episodio de PPT.

**Discusión:** Aunque la determinación de TSH es una prueba tradicionalmente de rutina, existen ciertas situaciones de alta mortalidad en las que se justifica su determinación urgente: sospecha de tirotoxicosis (crisis hipertiroidea) y coma mixedematoso (encefalopatía secundaria a estado de hipotiroidismo extremo). En ambos casos se determina primero la TSH y, en casos de disminución por crisis tirotóxicas, se amplían automáticamente la T3 libre y T4 libre en nuestro sistema informático de laboratorio. Además de poner en valor la importancia del desarrollo de reglas informáticas para la ampliación automática de pruebas, este caso también es un claro ejemplo de las ventajas de la tenencia de un CORE 24 horas que integre equipos que trabajan pruebas de rutina con aquellos dedicados a la urgencia.

**Bibliografía:**

- Fuertes Zamorano N, Parálisis periódica tirotóxica como forma de presentación de hipertiroidismo primario autoinmunitario. Utilidad del bloqueo betaadrenérgico no selectivo, *Endocrinología y Nutrición*, volumen 56 - edición número 6, 2009, páginas 348-351.

## 227

### HIPOTIROIDISMO PRIMARIO SEVERO PAUCISINTOMÁTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Roda Martínez, S. Bilbao De La Vega, M. Merino Magro, G. Mugertza Berstegi, C. Ponga Palacio, I. Naharro Villafañe, B. Fernández Da Vila, A. López De Larruzea Orbe.

*Hospital Galdakao-Usansolo, OSI Barrualde-Galdakao.*

**Introducción:** El hipotiroidismo primario es una hipoactividad glandular tiroidea debido al déficit de T4 (tiroxina) o T3 (triyodotironina), en acompañamiento de un incremento compensatorio de tirotrópica (TSH), resultando en consecuencias metabólicas, cardiovasculares, digestivas y reproductivas.

**Exposición del caso:** Mujer de 25 años sin antecedentes de interés que acude a su médico de Atención Primaria por clínica de larga evolución de episodios de diarrea alternados con estreñimiento y molestias abdominales tipo retortijón. Exploración física sin alteraciones. Se solicita analítica (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en analizador Cobas e411, Roche®):

Parámetro	Unidades	Resultado	Valores normales
TSH	mU/L	<b>1.135</b>	0,35 – 5,50
T4L	ng/dL	< 0,10	0,8 – 1,8
T3L	pg/mL	0,8	2,3 – 4,2
ATPO	UI/mL	< 9	0 – 34

Procedemos a descartar posibles interferencias que expliquen la concentración de TSH:

- Se realizan diluciones seriadas a mano a efecto de descartar efecto Hook o prozona, 1:10, 1:100 y 1:1000, sin pérdida de linealidad.
- Se descarta macro-TSH mediante precipitación con polietilenglicol (PEG) al 20%, obteniéndose un porcentaje de recuperación del 98%.
- Se descarta la presencia de anticuerpos heterófilos mediante la incubación de la muestra en tubos de bloqueo con HBT "Heterophilic Blocking Tube" (Scantibodies®)
- Se amplía batería de principales interferentes:

Parámetro	Unidades	Resultado	Interferencia positiva del 10%
FR	U/mL	8	3.250
Hemólisis	mg/dL	5	1.000
Lipemia	mg/dL	8	1.500
Ictericia	umol/L	2	701

- Se descarta tratamiento con biotina.
- Se realiza la medición de TSH y T4L con Abbott-Arquitect inmunoensayo quimioluminiscente con lavado en dos pasos: 1.150 mU/L y <0,10, respectivamente.

Se explora el resto del eje hipofisario:

Parámetro	Unidades	Resultado	Valores normales
LH	U/L	5,1	0,8 – 25,8
PRL	ng/mL	18,4	2,5 – 26
GH	ng/mL	0,8	0,3 – 9,2

Se informa al médico de familia. Recomendamos realizar una segunda extracción para confirmación de los resultados, así como derivar a la paciente al servicio de Endocrinología. Extracción realizada al día siguiente:

Parámetro	Unidades	Resultado	Valores normales
TSH	mU/L	<b>1.128</b>	0,35 – 5,50
T4L	ng/dL	0,11	0,8 – 1,8
T3L	pg/mL	0,4	2,3 – 4,2
ATPO	UI/mL	< 9	0 – 34

Reinterrogada la paciente refiere astenia e intolerancia al frío, episodios de mareo atribuidos a cansancio y reglas irregulares y abundantes. IMC: 26,3 (159,4 cm y 67 kg).

A la exploración física no presenta bocio ni nódulos tiroideos a la palpación. En la ecografía se aprecia una importante hipoplasia de ambos lóbulos tiroideos con discreta vascularización de los mismos. Inicia tratamiento con Eutirox 125. Analítica en diez semanas:

Parámetro	Unidades	Resultado	Valores normales
TSH	mU/L	<b>0,20</b>	0,35 – 5,50
T4L	ng/dL	1,39	0,8 – 1,8

**Discusión:** La TSH es un parámetro altamente sensible y específico para la interpretación de la función glandular. Ante resultados discordantes es necesario descartar efecto prozona, anticuerpos heterófilos, reacciones cruzadas o interferencias metodológicas.

En esta paciente no se detectó ninguna interferencia, tratándose de un hipotiroidismo primario severo que apenas presentaba clínica dada la gravedad bioquímica. Tras iniciar el tratamiento la paciente refirió una mejoría de los síntomas, paralela a la normalización de su perfil analítico.

#### Bibliografía:

- Klee GG. Harmonization and standardization of thyroid function tests. Clin Chem 2010;56:879-80.
- Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74:673-8.
- Halsall DJ, English E, Chatterjee VK. Interference from heterophilic antibodies in TSH assays. Ann Clin Biochem 2009;46:345-6.

## 228

### IMPACTO DEL CAMBIO DE PUNTO DE CORTE DE TIROTROPINA EN LA INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO DIAGNOSTICADO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

A. Fernández Reina, M.D. López Abellán, T. Orgaz Morales, L. Martínez Gascon, C. Nieto Sánchez, E. Martín García, M. García Morales, A.I. Sánchez Bermúdez.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

**Introducción:** La disfunción tiroidea es una de las endocrinopatías más frecuentes en el embarazo y se asocia a la aparición de múltiples complicaciones perinatales. Para la evaluación de la función tiroidea durante la gestación, siempre que sea posible deben definirse rangos de referencia de tirotropina (TSH) basados en la población de referencia, específicos para cada trimestre y utilizando la metodología implantada en cada laboratorio. En caso de no disponer de rangos de referencia propios, el reciente "Documento de Consenso sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo SEGO-SEEN" recomienda el uso durante el primer trimestre de un punto de corte más conservador (4  $\mu$ UI/L) para evitar sobrediagnósticos, junto con el estudio de la autoinmunidad tiroidea con la realización de los anticuerpos antitiroperoxidasa (Ac-TPO) en gestantes con TSH por encima del punto de corte.

**Objetivo:** Valorar en nuestra población el impacto en el diagnóstico del hipotiroidismo tras cambiar el punto de corte de TSH para el cribado del primer trimestre, de acuerdo con las recomendaciones del Plan Integral de Atención a la Mujer de nuestra región.

**Material y Método:** Diseño: análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes embarazadas remitidas a nuestro laboratorio en el período Septiembre-Diciembre de 2022 para cribado de la función tiroidea entre las semanas 9 y 12 de gestación, analizando los resultados en función del punto de corte usado para la detección de hipotiroidismo previamente utilizado (3,7  $\mu$ UI/mL) y el actualizado (4  $\mu$ UI/mL), junto con la presencia de Ac-TPO positivos.

Métodos de laboratorio: TSH por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en cobas e801 (Roche Diagnostics®) y Ac-TPO por ECLIA en Zenit RA (Menarini

Diagnostics®)

Análisis estadístico: para evaluar la incidencia de hipotiroidismo, definida en función del punto de corte, y de hipotiroidismo autoinmune se utilizó el test de  $\chi^2$ . Para el análisis se utilizó el programa MedCalc v.15.0.

**Resultados:** La cohorte de estudio incluyó 738 gestantes (edad media: 31 años (desviación estándar [DE]: 6). La TSH media fue de 1,8  $\mu\text{UI/mL}$  (DE: 1,3).

La incidencia de hipotiroidismo fue significativamente más alta cuando se utilizó como punto de corte 3,7  $\mu\text{UI/mL}$ , en comparación con 4,0  $\mu\text{UI/mL}$  ( $n=73$  [9,9%] vs.  $n=52$  (7,0%;  $p<0,0001$ ). El aumento del punto de corte a 4,0  $\mu\text{UI/mL}$  supuso una pérdida del 28,8% ( $n=21$ ) de las gestantes anteriormente identificadas como hipotiroideas. De las 73 con TSH  $>3,7$   $\mu\text{UI/mL}$ , 11 tuvieron Ac-TPO positivos (15,1%) frente a 10 de 52 con TSH  $>4$   $\mu\text{UI/mL}$  (19,3%), sin diferencia estadísticamente significativa en la incidencia ( $p=0,715$ )

**Conclusiones:** La TSH es el marcador de elección para la evaluación de disfunción tiroidea. Como muestran nuestros resultados, pequeñas variaciones en su punto de corte suponen un alto porcentaje de patología tiroidea no detectada en el cribado. Como prueba de screening, y especialmente en laboratorios que disponen de su propio intervalo de referencia, con puntos de corte más bajos, se identificarían un mayor número de embarazadas de riesgo, aunque el impacto en el diagnóstico de hipotiroidismo autoinmune no fue significativo. Serían necesarios realizar estudios para valorar realmente la repercusión clínica de estos cambios.

#### Bibliografía:

- Velasco I. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEEN-SEGO sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*,2023;70:38-50.

229

## INFLUENCIA DE LA INMUNOTERAPIA SOBRE LA FISIOLÓGIA TIROIDEA

J.J. Perales Afán, M. Fabre Estremera, I. Varela Martínez, A. Medrano Pardo, E. Del Castillo Díez, M. Perán Fernández, L. García Zafra, E. Martínez Marzo.

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.*

**Introducción:** La inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer en los últimos años, alcanzando altas tasas de respuesta y cambiando el pronóstico de multitud de tumores mediante la inhibición de los puntos de control inmunitarios. Sin embargo, esta terapéutica no está exenta de efectos tóxicos, destacando las alteraciones tiroideas a nivel endocrino con cuadros de hipotiroidismo (fatiga, bradicardia, frío...) e hipertiroidismo (nerviosismo, calor, exoftalmos...). La recomendación de las Sociedades Científicas es que la TSH debe ser el parámetro inicial para valorar la función tiroidea y, a continuación, el laboratorio tiene que disponer de algoritmos en cadena para la ampliación de otras determinaciones. Por esta razón, es importante identificar estos pacientes y no aplicar reglas de modulación de la demanda que impidan su correcta monitorización.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es analizar la frecuencia y tipo de alteración tiroidea en los pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con inmunoterapia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes oncológicos con diagnóstico de cáncer de pulmón que recibieron al menos un ciclo de tratamiento con inmunoterapia durante el 2021. Se revisaron las historias clínicas para comprobar la pauta inmunoterápica seguida, así como los resultados de laboratorio, prestando atención a los parámetros indicativos de alteración tiroidea: TSH, T4 libre y T3 libre antes y después del inicio del tratamiento.

Los datos fueron analizados mediante el software Jamovi v2.0 y Microsoft Excel 2019, utilizándose el test estadístico  $\chi^2$  en este análisis.

**Resultados:** Se incluyeron 157 pacientes (77,1% masculino y 22,9% femenino), con una edad media de 65,2 (DE: 9,35). Se trataron 29 con Atezolizumab (18,5%), 98 con Pembrolizumab (62,4%) y 30 con Durvalumab (19,1%).

La función tiroidea precedente al tratamiento fue normal en 141 pacientes (89,9%), mientras que 7 no tenían ningún control previo realizado (4,5%). Por otro lado, 3 de ellos tenían hipotiroidismo clínico (1,9%), 5 hipotiroidismo subclínico (3,2%) y 1 hipertiroidismo clínico (0,6%).

Independientemente de su función tiroidea previa, 4 pacientes desarrollaron hipotiroidismo clínico (2,5%), 13 hipotiroidismo subclínico (8,3%), 8 hipertiroidismo clínico (5,1%), 2 hipertiroidismo subclínico (1,3%) y 14 alteraciones de la T3 y T4 libres de forma puntual (8,9%).

Respecto al tipo de inmunoterapia, se detectaron alteraciones tiroideas en el 23,47% de tratados con Pembrolizumab, el 43,33% con Durvalumab y el 17,24% con Atezolizumab. Además, utilizando el test  $\chi^2$  se comprobó que las diferencias entre estas alteraciones fueron estadísticamente significativas ( $p=0,046$ ).

**Conclusiones:** El análisis de la función tiroidea de los pacientes tratados con inmunoterapia muestra que el 26,1% presentó algún tipo de alteración tiroidea, (sobre todo los tratados con Durvalumab), por lo que es una complicación relativamente común. Destaca la aparición de hipotiroidismo subclínico y las variaciones en T3 y T4 libres de forma puntual.

Debido a su frecuencia de aparición es importante que los profesionales, tanto clínicos como de laboratorio, conozcan este tipo de alteraciones, de forma que se realicen los controles necesarios para asegurar un diagnóstico y tratamiento precoz en caso de que fuera necesario.

#### Bibliografía:

- Molinero Muñoz M, Zamora Barrios MD, Martínez Sesmero JM. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. *Rev. OFIL·ILAPHAR* [Internet]. 2020;30(4): 325-328.
- Vidal Lopez C, Ríos Quito GL, Salom Garrigues C, Pellicer Sanahuja AI. Efectos adversos de la inmunoterapia oncohematológica: implicaciones para la Atención Primaria y la continuidad asistencial. *Semergen*. 2020;46(1):60-67.

230

**INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA TRAS INFECCIÓN POR COVID-19: A PROPÓSITO DE UN CASO**

M. Santés Bertó, A. Barceló Benàssar, J.A. Delgado Rodríguez, S. Sánchez Asís, P.A. Del Castillo Rodríguez, M.I. Vázquez Taveró, B. García García, M.I. Pastor García.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** La pandemia de la enfermedad COVID-19 ha sido una de las principales preocupaciones de salud en todo el mundo, representa muchas muertes y supone una gran carga social y económica. La activación del eje adrenal es fundamental para sobrevivir a las infecciones microbianas sistémicas. Además, la literatura muestra que los glucocorticoides también podrían ser beneficiosos en la reducción de la progresión de la enfermedad y el deterioro de la vida en pacientes con COVID-19. Recientemente se han publicado varios casos de pacientes con COVID-19 donde se describe cómo las glándulas suprarrenales pueden ser también órgano diana para el SARS-CoV-2, siendo la insuficiencia suprarrenal aguda una complicación grave del COVID-19. El mecanismo por el cual se desarrolla es fundamentalmente un daño estructural, especialmente del sistema vascular suprarrenal en forma de infartos, trombosis o hemorragias. También se ha descrito algún caso raro de pacientes con destrucción suprarrenal de origen autoinmune (IAA) mediada por SARS-CoV-2.

**Exposición del caso:** Nuestra paciente es una mujer de 32 años con antecedentes de vitiligo y urticaria crónica en tratamiento con Omalizumab. No presentaba antecedente histórico de patología adrenal. Ingresó desde urgencias por presentar diarreas y fuerte dolor abdominal, destacando hipotensión arterial con mareos, hiponatremia hipoosmolar de 125 mEq/L (VR: 135-145 mEq/L) con Sodio en orina normal y bicitopenia (neutrófilos 770/uL [VR: 1,8-7,5\*10<sup>9</sup>/L], Hemoglobina: 11,5 g/dL [VR: 13-16,7 g/dL]). La paciente fue positiva para infección por SARS-CoV-2. Tras el hallazgo de un cortisol 1,10 µg/dL (VR:3,7-19,4 µg/dL), se le pautó hidrocortisona con fluidoterapia.

Fue alta tras efecto de la corticoterapia y remisión del malestar general así como de la sintomatología abdominal. Se remitió a endocrinología para estudio ambulatorio por sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda. En la exploración se observó hiperpigmentación de las areolas mamarias, flexura del codo y manos (atribuible también a la presencia de vitiligo). Se determinó el cortisol junto con la ACTH con previo suspenso de la dosis de hidrocortisona la tarde anterior, obteniendo valores de cortisol < 1 µg/dL y ACTH > 1250 pg/mL (VR: 1-46 pg/mL). La aldosterona fue < 0,97 ng/dL (VR:2,21-35,3 ng/dL). Los anticuerpos anti-21-hidroxilasa fueron de 12 (se consideran valores significativos a partir de índice 1).

**Discusión:** Los síntomas del paciente, el elevado nivel de ACTH, el bajo nivel de sodio y cortisol eran compatibles con insuficiencia suprarrenal aguda. Por otro lado, la presencia de anticuerpos anti-21-hidroxilasa en nuestra paciente sugiere que la insuficiencia suprarrenal aguda puede estar desencadenada por un proceso autoinmune favorecido por la infección por SARS-CoV-2. Estos anticuerpos están presentes en más del 90% de los casos de IAA y sirven como marcador sensible y específico de la destrucción autoinmune de la corteza suprarrenal. Además, diversos factores, como

los antecedentes de urticaria crónica de la paciente, también pudieron predisponer al desarrollo del proceso autoinmune.

Es importante incluir la insuficiencia suprarrenal aguda en el diagnóstico diferencial en pacientes con hipotensión e hiponatremias sin causa filiada durante una infección por COVID-19, teniendo en cuenta las posibles complicaciones ya que está descrito que puede ser una complicación rara y grave.

**Bibliografía:**

- Kanczkowski W et al. Adrenal Gland Function and Dysfunction During COVID-19. *Horm Metab Res* 2022; 54: 532–539

231

**INTERFERENCIA DE LAS VARIANTES DE HEMOGLOBINA EN LA MEDIDA DE HbA1C**

M.D. Ibáñez Royo, S. Muñoz Madrid, M. Garcia Gonzalez, J. Guillen Reyes, P. Ropero Gradilla, M.J. Torrejon Martinez.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** La hemoglobina glicada (HbA1c), es un biomarcador utilizado en el screening, diagnóstico y manejo del paciente diabético. Existen varios métodos de análisis y diversos factores pueden interferir en su medición.

En el análisis de HbA1c, deben considerarse los factores que afectan a la vida media de los hematíes, así como la presencia de variantes genéticas de hemoglobina. Se han descrito un gran número de variantes de Hemoglobina, la mayoría de ellas son raras y en estado heterocigoto clínicamente silenciosas.

Los métodos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), suelen verse afectados por variantes que eluyen entre las diferentes fracciones de HbA separadas en la cromatografía. La American Diabetes Association (ADA) recomienda que, en los pacientes con una variante de hemoglobina, se deben utilizar métodos alternativos de medida de HbA1c que no se vean afectados por la misma.

**Objetivos:** Detección de variantes de hemoglobina en el cribado rutinario de diabetes, mediante el análisis de HbA1c por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y posterior medida de HbA1c por un método alternativo, así como la identificación y caracterización de dichas variantes.

**Material y método:** En un período aproximado de un año, en el análisis rutinario de HbA1c, mediante el analizador Tosoh® G8 (HPLC de intercambio iónico), se detectaron 60 pacientes portadores de variantes poco frecuentes de hemoglobina. Algunas de estas variantes interfieren en la medida de HbA1c por este método analítico. No se incluyeron en el estudio las variantes más frecuentes HbAS, HbAD y HbAC por no interferir en nuestro método.

Las muestras con variantes, se analizaron también mediante un inmunoensayo POCT por inhibición de la inmunoaglutinación en látex (DCA-Vantage de Siemens®).

Posteriormente se caracterizaron las variantes mediante secuenciación del DNA.

**Resultados:** Se identificaron en nuestra población 19 variantes diferentes, la variante que se detectó con mayor frecuencia fue la Hb Riccarton 33.3% seguida de HbAE 18.3% y Hb J Baltimore 10%. La mayoría de ellas interferían en la cuantificación de HbA1c por HPLC.

Nombre variante de Hb	n°casos	%casos	Interferencia HPLC
Bellville	2	3,3	Si
Camperdown	1	1,7	Si
Fannin-Lubbock	1	1,7	No
Hope	1	1,7	Si
J Amiens	1	1,7	Si
J Baltimore	6	10,0	Si
J Chicago	1	1,7	Si
J Jerez-Valencia	3	5,0	Si
Kosovo	1	1,7	No
La Desirade	1	1,7	Si
Le Lamentin	1	1,7	Si
Niigata	1	1,7	Si
O-Arab	2	3,3	No
Riccarton	20	33,3	No
Stanleyville-II	1	1,7	Si
Sunshine	1	1,7	No
Ullevaal	4	6,7	Si
Waimanalo	1	1,7	Si
HbE	11	18,3	No
Total Pacientes	60		

**Conclusiones:** Es importante conocer las limitaciones de los métodos de análisis de HbA1c. La revisión de los cromatogramas (HPLC), nos ayuda a detectar la presencia de variantes de hemoglobina, identificar la población portadora de diferentes variantes y evitar emitir resultados incorrectos de HbA1c, que pueden conducir a tratamientos inadecuados del paciente.

Es conveniente disponer en el laboratorio de un método alternativo, para evaluar el estado glucémico de aquellos pacientes con variantes genéticas de hemoglobina, que puedan interferir en la medida de HbA1c.

#### Bibliografía:

1. The prevalence and role of hemoglobin variants in biometric screening of a multiethnic population. One large health system's experience. Wilburn CR et al. *Am J Clin Pathol* 2017; 147:589-595.
2. Determination of glycosylated hemoglobin in clinically silent hemoglobin variants. Wolfgang J et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Nov-Dec;20(6):460-5
3. Lenters-Westra E, Inglés E. Are hemoglobin A1c point-of-care analyzers fit for purpose? The story continues. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59:765-74.

232

## INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Arjona Hernández, B.F. Luis Sánchez, M. Ruiz Medina, A. Sáez-Benito Godino.

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

**Introducción:** La glucemia es un parámetro de laboratorio fácil de evaluar que ocupa un rol fundamental tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la diabetes mellitus (DM). La determinación de proteínas glicadas, en

especial la hemoglobina (HbA1c) y las proteínas séricas (fructosamina) permite cuantificar el promedio de la misma a lo largo de semanas o meses, complementando el monitoreo glucémico.

**Exposición del caso:** Paciente de 54 años de edad en seguimiento por Servicio de Hematología por anemia hemolítica autoinmune. En últimos controles analíticos se detecta alteración de la glucemia basal (126 mg/dL y 144 mg/dL, respectivamente) y Hb glicosilada ligeramente por encima del límite superior de normalidad (HbA1c: 6,6% y 6,9%, respectivamente), por lo que se deriva a consulta de Endocrinología para ampliación de estudio. El especialista solicita nuevo análisis con glucemia basal y Hb glicosilada, que resultan ser de 113 mg/dL y 0%, respectivamente, con un valor de Hb de 8,3 g/dL. Ante la supuesta ausencia de Hb glicosilada, se consulta al laboratorio la veracidad del resultado, y tras repetir el análisis, se decide solicitar remisión de nueva muestra para confirmación del mismo. La segunda determinación (Hb: 0%) confirmó el primer resultado, por lo que se procedió a investigar la presencia de un posible interferente en la muestra como factor etiológico del hallazgo.

En primer lugar se investigó el contexto clínico de la paciente, la cual había sufrido una crisis hemolítica días antes de la extracción de la primera muestra, y pese a la instauración de tratamiento inmunosupresor su nivel de Hb seguía manteniéndose por debajo del límite de normalidad: Hb: 8,3 g/dL (12-16 g/dL). Actualmente, está bien descrito que en casos de anemia hemolítica y hemorragia aguda, así como tras el tratamiento con eritropoyetina, hierro o vitamina B12, la HbA1c es inferior a la esperada, por lo que se recomienda la determinación de fructosamina en el seguimiento del metabolismo de la glucosa de estos pacientes.

**Discusión:** La anemia hemolítica, el tratamiento con eritropoyetina y la repleción de los depósitos de hierro y vitamina B12 generan incremento del número de reticulocitos en la circulación general, lo que implica que estas células presenten menor exposición a la glucemia y disminuyan los niveles de glicación, favoreciendo una reducción de HbA1c. A pesar de que la HbA1c ha sido la proteína glicada más estudiada y utilizada en el diagnóstico y monitorización de la DM, otras han sido evaluadas, tales como la albúmina glicada, la fructosamina y los productos de glicación avanzada.

Así pues, atendiendo a las recomendaciones de las guías clínicas en caso de anemia hemolítica y otras entidades clínicas en el control glucémico, se procedió a determinar los niveles de fructosamina, los cuales estaban dentro de la normalidad: 223  $\mu$ mol/L (150-285), por lo que se decidió control glucémico estrecho y recomendaciones nutricionales y de estilo de vida.

#### Bibliografía:

1. Vikøren TB, Berg JP, Berg TJ. Feilkilder ved bruk av hemoglobin A1c [Sources of error when using haemoglobin A1c]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014 Feb 25;134(4): 417-21.
2. De'Marziani G, Elbert AE. Glycosylated hemoglobin (HbA1c). Usefulness and limitations in patients with chronic kidney disease. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018; 38 (1): 65-83
3. Katwal PC, Jirjees S, Htun ZM, Aldawudi I, Khan S. The Effect of Anemia and the Goal of Optimal HbA1c Control in Diabetes and Non-Diabetes. *Cureus*. 2020 Jun 3;12(6):e8431.



233

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE BIOTINA

N.C. Tirado Uyuni, L.J. Morales Garcia, N. Gonzáles Pereira, M.J. Perez Martinez.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

**Introducción:** La biotina es una vitamina del complejo B soluble en agua cargada negativamente (B7, B8 o H) y un cofactor esencial en la activación de muchas carboxilasas, se une a proteínas, polipéptidos y antígenos de bajo peso molecular, formando el complejo biotinil-lisina después de la descomposición digestiva de la proteína que contiene la biotina.

Algunos ensayos de nueva generación dependen del complejo estreptavidina-biotina, ofreciendo un incremento en la señal de detección ya que permite que varias moléculas de biotina sean introducidas químicamente a una molécula de anticuerpo.

**Objetivos:** Evaluar la interferencia y el porcentaje de variación de distintos parámetros analíticos tras la administración de biotina.

**Materiales y métodos:** Se seleccionaron 10 voluntarios sanos a los que después de una extracción de suero basal en ayunas se les administró una única dosis de 180 mg de biotina.

Se realizaron extracciones seriadas y mediciones por duplicado de tiroxina libre (T4L), Triyodotironina libre (T3L), tirotrópina (TSH), antígeno carbohidrato 19.9 (CA-19.9), tiroglobulina (Tg), folato y vitamina B12, a las 2, 5, 24 y 48 horas, estas últimas también en ayunas.

Se utilizó el analizador Dxl800 (Beckman Coulter®) mediante ensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich y en algunas determinaciones mediado por la reacción del complejo estreptavidina-biotina (T4L, T3L, CA-19.9 y Tg).

La estadística y manejo de datos se realizó en Excel, SPSS y MedCalc.

**Resultados:** Se calcularon las diferencias entre las mediciones por duplicado, se determinó en primer lugar que con una  $p > 0,05$  las diferencias no son estadísticamente significativas y que los coeficientes de correlación intraclase son aceptables ( $CCI > 0,9$ ), por lo cual se decide usar las medias de ambas mediciones para realizar el estudio y obtener las variaciones de cada hora de extracción respecto al basal.

	Variación por interferencia positiva (%)			
	2-horas	5-horas	24-horas	48-horas
<b>T4L</b>	277,8	61,2	18,8	10,2
<b>T3L</b>	251,6	125,9	4,9	-3,4

	Variación por interferencia negativa (%)			
	2-horas	5-horas	24-horas	48-horas
<b>CA-19.9</b>	-27,8	-12,6	-13,5	-9,4
<b>Tg</b>	-73,4	-40,1	-6,7	0,9

En ambos tipos de interferencias las variaciones a las 48 horas no superan la variación biológica (VB) admisible descrita por la EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

	Variación en parámetros no afectados por la interferencia (%)				Variación media (%)	VB (EFLM)
	2- horas	5- horas	24- horas	48- horas		
<b>TSH</b>	14,7	-10,4	-11,5	-19,8	-6,75	17,7
<b>Folato</b>	3	17,9	12,2	18,2	12,82	7,2
<b>VitB12</b>	1,9	6,8	17,2	21,5	11,85	12,8

La TSH, vitamina B12 y folato muestran variaciones mínimas que pueden deberse a la variabilidad biológica y/o analítica o ambas.

**Conclusiones:** Es importante tener en cuenta que algunos inmunoensayos pueden presentar interferencias por biotina y se debe considerar que la ingesta de suplementos de biotina son fuentes potenciales de alteración de algunos parámetros analíticos. Los resultados falsamente elevados o disminuidos por interferencia de biotina, pueden conducir a errores en el diagnóstico y tratamiento, con la consecuente creación de una patología ficticia que lleva a procedimientos y pruebas innecesarias, así como una ineficiencia en el manejo de los recursos sanitarios.

#### Bibliografía:

- Esteban Jiménez. "Interferencia de la biotina en las pruebas de función tiroidea" [Biotin interference in thyroid function tests]. Semergen vol. 47,1 (2021): e1-e2.
- Ylli, Dorina et al. "Biotin Interference in Assays for Thyroid Hormones, Thyrotropin and Thyroglobulin." Thyroid : official journal of the American Thyroid Association vol. 31,8 (2021): 1160-1170. Odhaib, Samih A et al. "How Biotin Induces Misleading Results in Thyroid Bioassays: Case Series." Cureus vol. 11,5 e4727. 23 May. 2019.
- Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzales-Lao E, Diaz-Garzon J, Jonker N, Simon M, Braga F, Perich C, Boned B, Marques-Garcia F, Carobene A, Aslan B, Sezer E, Bartlett WA, Sandberg S. The EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu/> [13 April. 2023]

234

### INTERRELACIONES ENTRE EL PERFIL HIDROCARBONADO, EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA SALUD BUCODENTAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

J. Caballero Villarraso<sup>1</sup>, A.J. Rodríguez Llamas<sup>1</sup>, M.D.C. Esteban De Celis<sup>2</sup>, S. Barrero Luque<sup>1</sup>, P. Pinel Julián<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

**Introducción:** La Diabetes mellitus y la periodontitis tienen una relación bidireccional a la que subyace como mecanismo fisiopatológico el estrés oxidativo.

**Objetivo:** Conocer las interrelaciones entre Diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) y salud bucodental.

**Métodos:** Estudio de casos-controles, comparando un grupo de pacientes con DM-1 (n=32) con otro grupo control de características similares, pero sin dicho diagnóstico (n=34). Se analizaron distintas variables como Índice de masa corporal (IMC), los hábitos de higiene dental, el Índice CAO (caries, ausencias y obturaciones), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucemia basal, además de biomarcadores salivares de estrés oxidativo

como superóxido dismutasa (SOD), lipoperóxidos (LPOs), glutatión reducido (GSH), glutatión oxidado (GSSG), ratio GSH/GSSG y nitritos (NO).

**Resultados:** Los niveles de SOD y la ratio GSH/GSSG fueron inferiores en el grupo DM-1 ( $P < 0,009$ ;  $P < 0,001$ ). La glucemia basal no se correlacionó con ningún parámetro salivar de estrés oxidativo. Se observó correlación negativa entre los hábitos de higiene dental y los niveles de NO en ambos grupos ( $P < 0,001$ ). En el grupo DM-1 se observó correlación positiva entre Índice CAO y niveles de NO ( $P = 0,001$ ) y correlación inversa entre el número de hábitos de higiene dental diarios y el Índice CAO ( $P < 0,001$ ).

**Conclusión:** La glucemia basal no se correlacionó con ningún parámetro de estrés oxidativo a pesar de que el grupo DM-1 mostrara valores inferiores de SOD y ratio GSH/GSSG. En ambos grupos, los hábitos de higiene (fundamentalmente el cepillado) disminuyen la concentración de NO salivar. En el grupo DM-1, dichos niveles de NO se correlacionan con el Índice CAO.

#### Bibliografía:

- Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radic Biol Med.* 2015;85:95-104.
- Arroyo E, Donís SP, Petronacci CMC, Alves MGO, Mendía XM, Fernandes D, et al. Usefulness of protein-based salivary markers in the diagnosis of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Biomarkers.* 2021; 32(4):411-424.
- Andreu R, Santos-Del-riego S, Payri F. Serum inflammatory and prooxidant marker levels in different periodontal disease stages. *Healthcare (Switzerland).* 2021;9(8).

235

### LA COPEPTINA COMO HERRAMIENTA CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME POLIURIA-POLIDIPSIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Murciano Ramírez, A. Hernández Hernández, B. Solano López, A. Vericat Portolés, R. Eguren Clemente, Á. Sánchez Herrero, E. Capella Blanco, M. Solsona Martínez.

*Hospital General Universitario de Castellón, Castellón.*

**Introducción:** El síndrome de poliuria-polidipsia se define como la excreción de un volumen anormalmente elevado de orina diluida (p.ej. >3 litros en 24H o >40-50 mL/Kg/24h) acompañado de un aumento de la ingesta hídrica diaria.

Una vez excluidas causas de diuresis osmótica, como la diabetes mellitus, el diagnóstico diferencial incluye tres entidades: diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica y la polidipsia primaria.

La diferenciación entre estas tres entidades es crucial y, para ello, se ha propuesto un algoritmo diferencial utilizando como biomarcador la copeptina, tanto basal como estimulada, cuyos puntos de corte consiguen una precisión diagnóstica superior al considerado "gold standard" test de deshidratación o test de Miller.

**Exposición del caso:** Mujer de 37 años acude a la consulta de Endocrinología por presentar un cuadro de poliuria-polidipsia de 2 años de evolución. Refiere ingesta

hídrica de 8L, con poliuria de más de 4L/día y antecedentes familiares de abuelo paterno tratado con desmopresina.

En la analítica destaca una diuresis de 3000 mL, por lo que se realiza una segunda analítica donde se observa una osmolaridad urinaria de 104,7 mOsm/kg, una osmolaridad plasmática de 290 mOsm/kg (280-305 mOsm/kg), junto con una diuresis de 6000 mL. Los datos son compatibles con diabetes insípida por lo que se programa ingreso para la realización del test de deshidratación.

Los resultados del test de deshidratación fueron no concluyentes (polidipsia primaria vs DI central), por lo que se decide realizar la determinación de copeptina tras estimulación con solución hipertónica mediante inmunofluorescencia en el analizador BRAHMS KRYPTOR con una tecnología denominada TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission).

El valor basal de copeptina fue de 2,2 pmol/L que, siguiendo el algoritmo, al ser inferior 21,4 pmol/L descarta la DI nefrogénica. Tras estimulación con solución hipertónica, el valor de copeptina post-natremia >145 mmol/L fue 2,1 pmol/L. En este caso, al ser inferior al punto de corte de 4,9 pmol/L, es compatible con el diagnóstico de DI central parcial o completa.

Se solicita una resonancia magnética hipofisaria que junto con los anteriores hallazgos confirman el diagnóstico de DI central.

Tras la confirmación del diagnóstico, se inicia tratamiento con desmopresina y se solicita una analítica de control al mes, observándose una osmolaridad urinaria de 640,0 mOsm/kg y una natremia de 139 mmol/L (135-145 mmol/L). La paciente refiere haber reducido la ingesta hídrica diaria a 2-2,5L junto con una diuresis de 2L/día.

Se programa estudio genético y analítico completo por el posible componente hereditario.

**Discusión:** Durante décadas el método de diagnóstico "gold standard" siempre había sido el test de deshidratación, pero su uso requiere el ingreso del paciente, así como la privación de la hidratación durante horas lo que supone una elevada incomodidad para el paciente para finalmente no proporcionar resultados concluyentes. Esto lleva a la implementación del procedimiento de determinación de la copeptina, una técnica mucho más rápida, menos costosa y más cómoda para el paciente, ya que, siguiendo un algoritmo, permite obtener un diagnóstico preciso y fiable en únicamente dos mediciones.

#### Bibliografía:

- Refardt, J., Winzeler, B., & Christ-Crain, M. (2019). Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clinical Endocrinology*, 91(1), 22-32.
- Bauset, M. C., Peral, A. G., Henzi, F. T., Murillo, A. C., Esteban, B. M., Ravinovich, I. H., Morante, T. L., Alfonso, G. O., Fernández, C. P., Alfonso, A. E., Del Pozo Picó, C., Vela, E. T., Da Costa, C. E., Youdale, S. W., & Artero, C. T. (2007). Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. *Endocrinología y Nutrición*, 54(1), 23-33.

236

### LA FIGURA DEL NUTRICIONISTA CLÍNICO EN EL SÍNDROME DE DEFICIENCIA ENERGÉTICA RELATIVA EN DEPORTE

P. Duarte García, E.C. Tamayo Hernández, A.M. Fernández Del Pozo.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La amenorrea secundaria se define como el cese de menstruaciones previamente regulares durante tres meses o previamente irregulares durante seis. Dentro de este tipo de amenorrea encontramos la de origen central o hipotalámica cuyas causas son variadas, entre ellas la baja disponibilidad energética o el estrés. En respuesta a estos factores, la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo se bloquea, lo que resulta en una disminución de las hormonas hipofisarias: hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Como consecuencia, disminuye la producción de estrógenos, desencadenando un estado anovulatorio y la consiguiente caída de la progesterona.

Ligado a la amenorrea hipotalámica se ha descrito el Síndrome de Deficiencia Energética Relativa en Deporte (RED-S), estado desencadenado por una deficiencia energética crónica y mayor incidencia en individuos con elevada práctica de ejercicio físico. Aunque las alteraciones fisiológicas derivadas del RED-S son muy diversas: disminución de la densidad mineral ósea, incremento del riesgo cardiovascular, problemas gastrointestinales..., su manifestación clínica más evidente en mujeres es la amenorrea hipotalámica. La reversión de este estado pasa por la adecuación nutricional de la ingesta, tardando la menstruación en recuperarse desde unos meses hasta más de un año.

**Exposición del caso:** Mujer de 28 años que vuelve a consulta de Ginecología en mayo de 2022 por amenorrea desde septiembre del 2019. Refiere una actividad diaria elevada con práctica de ejercicio físico 5-6 días/ semana, alimentación saludable y nivel de estrés medio-bajo.

Como estudios previos aporta dos analíticas en las que se objetivan los resultados hormonales de la tabla, con el resto de parámetros bioquímicos y hematológicos sin alteraciones. También presenta una ecografía transvaginal normal y un estudio previo del origen de la amenorrea con una prueba de progesterona negativa y una de progesterona+estrógenos positiva.

		LH (UI/L)	FSH (UI/L)	Estradiol (pg/mL)	Progesterona (ng/mL)
	<b>Febrero 2022</b>	1.36	3.62	23.20	<0.03
	<b>Mayo 2022</b>	3.30	6.67	17.80	0.15
	<b>Noviembre 2022</b>	14.60	8.27	47.20	0.27
Valores de referencia	<b>Fase folicular</b>	2.4-12.6	3.5-12.5;	12.4-233	0.057-0.893
	<b>Fase lútea</b>	1.0-11.4	1.7-7.7	22.3-341	1.83-23.9
	<b>Pico ovulatorio</b>	14-96	4.7-21.5	41-398	-

Todos estos resultados permiten clasificar la amenorrea como secundaria de origen central. Por ello, se acuerda, a petición de la paciente, iniciar un tratamiento nutricional

elaborado por un profesional para evitar la terapia sustitutiva.

Tras 6 meses (noviembre 2022) se evidencia una subida de la LH y la FSH acompañada de una respuesta ovárica con el estradiol y la progesterona en aumento. En diciembre se produce un leve manchado previo a la regularización de las menstruaciones a partir de febrero del 2023.

**Discusión:** Aunque la parte más "visible" del RED-S en mujeres es la ausencia de menstruación, las alteraciones fisiológicas asociadas son muy diversas, pudiendo ser algunas de ellas irreversibles: como la osteoporosis. Así pues, resulta imprescindible un correcto diagnóstico ligado a un tratamiento multidisciplinar, con un equipo adaptado a las particularidades y clínica de cada caso. La figura del nutricionista clínico va a cobrar especial relevancia en el manejo de estas pacientes, como base para establecer un abordaje adecuado.

#### Bibliografía:

- Castroviejo Bermejo M, Alimenta tus metas. Guía de nutrición para mujeres activas, Editorial Planeta S.A., 2021, páginas 133-163

237

### LA HEMOGLOBINA HIMEJICOMO FALSO POSITIVO EN LA CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Sanz Gómez, R.V. Melgares De Aguilar Marco, S. Peral García, M.C. Burgos Ballester, A.M. García Gómez, S. Díaz Díaz, I. Liria González, A. González Quintana.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La hemoglobina glicada (HbA1c) se ha consolidado como un importante parámetro bioquímico en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Las variantes genéticas de la hemoglobina constituyen interferencias frecuentes en los métodos comerciales disponibles para la determinación de HbA1c. En estos casos, el laboratorio clínico desempeña un papel fundamental en la detección, estudio e información de estos hallazgos, y entre sus objetivos deben encontrarse facilitar una correcta interpretación de los resultados y proporcionar alternativas viables para el manejo de estos pacientes.

**Exposición del caso:** Mujer de 32 años que es remitida a la Consulta de Endocrinología tras una revisión rutinaria en la que se objetivaba un valor anormalmente alto de HbA1c (15 %), con una concentración de glucosa en ayunas de 96 mg/dL. La paciente niega síntomas clásicos de la DM, como: polaquiuria, polidipsia, pérdida de peso, alteraciones visuales o síntomas de neuropatía periférica. Desde la consulta de Endocrinología, se solicita al laboratorio un perfil bioquímico básico, perfil tiroideo, análisis sistemático y del sedimento de orina, hemograma, estudio de Hb1Ac y de autoinmunidad pancreática, así como determinaciones de insulina y péptido C. El análisis de Hb1Ac se realiza mediante cromatografía de intercambio catiónico utilizando el equipo ADAMS A1c HA-8190V (Arkray, Inc). Durante la separación, el analizador alerta de la presencia de picos anómalos en el cromatograma compatibles con la presencia de una variante de la hemoglobina. Dado que estos picos no pueden resolverse con el método cromatográfico empleado, se informa al clínico de la imposibilidad de obtener los resultados y se le recomienda solicitar un estudio de

hemoglobinopatías. El resto de resultados de laboratorio son anodinos. Tras obtener el informe de laboratorio, la paciente reconoce que su madre y su hermana son portadoras de una mutación en heterocigosis en el gen de la hemoglobina (*HBB:c.422C>A(p.A141D)*) que resulta en una variante conocida como hemoglobina Himeji.

**Discusión:** Actualmente, se conocen más de 1300 variantes de la hemoglobina, siendo las más frecuentes HbS y HbC. La hemoglobina Himeji fue descrita por primera vez en 1986 en un paciente japonés con DM y, desde entonces, los casos reportados han sido escasos. Esta variante conlleva la sustitución de un residuo de alanina por aspartato en la posición 141 de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina, y se caracteriza por presentar una mayor afinidad hacia el oxígeno, una inestabilidad moderada y una mayor tendencia a la glucosilación de su extremo N-terminal que explica los resultados falsamente elevados de la HbA1c reportados en esta paciente. La mayoría de pacientes afectados permanecen asintomáticos, aunque en algunos casos se observa un incremento de la hemólisis y del porcentaje de reticulocitos. La espectrometría de masas con ionización con electrospray es considerada como la técnica más fiable para la determinación de HbA1c en los pacientes con hemoglobina Himeji. Además, la determinación de fructosamina o de albúmina glicada y la monitorización continua de la glucosa también pueden constituir alternativas útiles.

#### Bibliografía:

- Bry L. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001;47(2):153–63.
- Ohba Y. Hb himeji or  $\beta$ 140 (H18) ALA→ASP a slightly unstable hemoglobin with increased  $\beta$ N-terminal glycation. *Hemoglobin* 1986;10(2):109–25.
- Guedes V. Hemoglobin Himeji and inconsistent hemoglobin A1c values: a case report. *J Med Case Reports* 2017;11(1):201.

238

### LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA COMO MARCADOR DE RESERVA OVÁRICA

Y. Fenández Cladera, F. Gómez Bernal, E. Laburu Dañoibeitia, M. Rodríguez García.

*Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.*

**Introducción:** La hormona antimülleriana (AMH) es una glicoproteína dimérica perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$ . En las mujeres, juega un papel importante en la foliculogénesis ovárica. Su concentración en sangre se ha correlacionado con el número de folículos disponibles y, por tanto, es un buen marcador para evaluar la reserva ovárica. Los niveles de AMH disminuyen a lo largo de la vida hasta llegar a ser indetectables en la menopausia.

**Objetivos:** Evaluar la relación de la AMH con la edad y el número de ovocitos maduros extraídos (NOME) en un grupo de mujeres que se han sometido a técnicas de reproducción asistida (TRA) en nuestro hospital.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en un grupo de 669 mujeres donde se midió el nivel de AMH y se miró el NOME. Se clasificó a las pacientes en tres grupos de edad (grupo A: < 35 años; grupo B: 35-39

años; grupo C:  $\geq 40$  años) y, en función del grupo de edad, se diferenciaron en aquellas pacientes que presentaban un valor de AMH <1.1 ng/mL y un valor  $\geq 1.1$  ng/mL. Por último, según el grupo de edad y el valor de la AMH, se miraron el NOME.

Se evaluaron las diferencias significativas entre los tres grupos de edad, la AMH y el NOME mediante la prueba Chi-cuadrado utilizando el programa estadístico SPSS. Para todos los tests se consideró una significación estadística  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Tabla 1. Análisis descriptivo de 669 mujeres según la edad, la AMH y el NOME.

Grupo de edad	AMH		NOME (Media±DS)	Prueba Chi-cuadrado Significación asintótica
	<1.1ng/mL	$\geq 1.1$ ng/mL		
<b>A</b> 243(36%)	<1.1ng/mL	29(12%)	5,21±2,77	0.032
	$\geq 1.1$ ng/mL	214 (88%)	12,90±8,05	0.014
<b>B</b> 338(51%)	<1.1ng/mL	68(20%)	5,21±2,31	0.002
	$\geq 1.1$ ng/mL	270(80%)	9,47±5,78	0.000
<b>C</b> 88(13%)	<1.1ng/mL	15(17%)	5,4±2,20	0.193
	$\geq 1.1$ ng/mL	73(83%)	9,40±5,62	0.104

Al relacionar la AMH con el grupo de edad y el NOME se ha visto que existen diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) para el grupo A y B. Sin embargo, para el grupo C no existen diferencias significativas ( $p > 0.05$ ). Por tanto, el grupo C, indistintamente de presentar una elevada AMH o una baja AMH, el NOME va a ser similar. En cambio, para el grupo A y el grupo B, dependiendo del valor de la AMH, el NOME va a ser diferente.

A niveles de AMH <1,1 ng/mL, el NOME es semejante independientemente de la edad de las pacientes.

El número de pacientes incluidas en el grupo C es inferior al de los otros dos. Esto podría verse como una limitación del estudio.

**Conclusión:** La mayoría de pacientes sometidas a TRA se encuentran entre 35-39 años. Los niveles de AMH son un buen predictor de reserva ovárica y, por tanto, se relacionan bien con el NOME. A mayor edad, el valor de la AMH disminuye. En nuestro estudio, las pacientes que presentan valores de AMH <1,1ng/mL, el NOME es similar en los tres grupos de edad. También se ha visto que las pacientes >40 años, el NOME es parecido independientemente del valor de la AMH.

#### Bibliografía:

- Moolhujisen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2020 Nov 1;105(11):3361-73.

239

### MÁS ALLÁ DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL: IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE RENINOMA

E.C. Tamayo Hernández, C. Amil Manjón, M.Á. De La Puente Iglesias.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y comorbilidad en los países desarrollados. Casi la mitad de las mismas tienen su origen en la hipertensión arterial. Por ello, es importante identificar las causas secundarias que pueden originarla, puesto que el pronóstico y el tratamiento es diferente en la hipertensión esencial o secundaria.

**Exposición del caso:** Mujer de 29 años que acude a Urgencias de nuestro centro remitida desde Atención primaria por una crisis hipertensiva. Previamente diagnosticada de hipertensión arterial esencial en un control rutinario, comenzó tratamiento con enalapril y después amlodipino, que finalmente se suspendió por anemia e hipopotasemia. En su analítica de ingreso destacan los siguientes parámetros (Tabla 1):

Parámetro	Resultado	Unidades	Intervalo de referencia
pH	7.44	-	7.32 – 7.43
pCO <sub>2</sub>	51	mmHg	41 – 54
HCO <sub>3</sub>	35	mmol/	22 - 29
Potasio (plasma)	2.42	mEq/L	3.50 – 5.10
Creatinina (plasma)	0.96	mg/dL	0.50 – 0.90
Proteínas (orina de una micción)	0.330	g/L	<0.060

Ante la marcada hipopotasemia con alcalosis metabólica, se procede a su ingreso, se le suministra potasio por vía intravenosa sin conseguir elevarlo por encima de 3 mEq/L. Además, se solicita un estudio del eje renina-angiotensina-aldosterona por la sospecha de hiperaldosteronismo, obteniéndose los valores representados en la Tabla 2. Tanto la renina como la aldosterona se cuantifican por quimioluminiscencia (CLIA) en la plataforma LIAISON XL de DiaSorin.

Parámetro	Resultado	Unidades	Intervalo de referencia
Aldosterona	184	ng/dL	Posición supina/ sedestación: 1.17-23.6 ng/dL
Renina	500.50	μUI/mL	Posición supina/ sedestación: 2.8-39.9 μUI/mL
Ratio aldosterona/ renina	0.37		

Se observan niveles de aldosterona y renina muy elevados que alteran el cociente A/R, compatible con una alteración del eje renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, la paciente es diagnosticada inicialmente de hiperaldosteronismo secundario. Tras los resultados obtenidos, se realiza un TAC abdominopélvico en el que se evidencia un carcinoma quístico renal con adenopatías adyacentes a la lesión. El caso es valorado por el Comité de Tumores, que determina la realización de una nefrectomía. El estudio anatomopatológico establece el diagnóstico definitivo de reninoma. Se inicia, además, tratamiento con espirinolactona, potasio, fosfato y tardyferon.

A los cuatro meses, la paciente acude a revisión. Presenta presión arterial normal tanto en actividad como en reposo. La bioquímica muestra una función renal conservada

con creatinina, potasio, calcio y fósforo en rango. Renina y aldosterona también en rango. No se detecta hematuria ni proteinuria, por lo que se suspende el tratamiento farmacológico y se mantienen las revisiones por atención primaria.

**Discusión:** La asociación de hipertensión arterial con hipopotasemia orienta al diagnóstico de hiperaldosteronismo. Este aumento de aldosterona puede ser primario, cuando la elevación se origina en la propia glándula suprarrenal, o secundario, cuando se produce por un aumento de actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona. En este último caso la elevación de aldosterona es secundaria al exceso de renina producido por las células yuxtaglomerulares de la nefrona, por lo que un valor aumentado de renina permite orientar el diagnóstico hacia hiperaldosteronismo secundario.

## 240 MÉTODO MEJORADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HOMOVANÍLICO, VANILMANDÉLICO Y 5-HIDROXIINDOLACÉTICO EN ORINA DE 24HORAS

M.C. Herrero Fernandez, P. De La Fuente Alonso, S.M. Martín Liras, R. Iglesias Garcia, S.L. Blanco Conde.

*Complejo Asistencial de León, León.*

**Introducción:** El ácido homovanílico (HVA) y el vanilmandélico (VMA) se elevan en tumores secretores de catecolaminas (neuroblastoma, feocromocitoma). El 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la serotonina, es útil en el diagnóstico y monitorización de síndrome carcinoide.

**Objetivo:** Valorar la incorporación en el año 2022 del método de doble estándar interno con el reactivo mejorado TripleKitClinRep® *advanced* de Recipe, para la determinación simultánea de triples (HVA, VMA y 5-HIAA) en orina de 24 horas.

**Material y Métodos:** La orina de 24h acidificada, previa extracción del analito en una columna cromatográfica preparativa según instrucciones del fabricante, se separa mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en el equipo Agilent 1200® acoplado a un detector electroquímico, con el método de standard interno único, empleando el TripleKitClinRep® para HVA, VMA y 5-HIAA en orina (RECIPE®).

Se ha comparado el porcentaje de repeticiones y rechazos referidas durante el año previo y posterior a la implementación del nuevo método. Los criterios preanalíticos de rechazo son: pruebas no solicitadas, diuresis no informada, muestra insuficiente o muestra inadecuada. Los criterios de repetición: picos cromatográficos mal definidos, presencia de interferentes y reprocesamiento por diluciones. (Tabla 1)

Se realiza un estudio descriptivo y retrospectivo de las varianzas de los controles de calidad interno ClinChek® de Recipe, niveles bajo (L) y alto (H) para las pruebas más demandadas. El tratamiento estadístico de los datos se lleva a cabo con el programa Rstudio versión 4.1.3. Eliminados los outliers, se comprueba con el test Shapiro-Wilk que todas las variables siguen una distribución normal. (Tabla 2)

**Resultados:** Tabla 1.

Año	Solicitudes totales	VMA(%)	VMA+5HIAA(%)	5HIAA(%)	HVA(%)	Repeticiones(%)	Rechazos(%)
2021	394	21,8	17,5	50,0	0,0	7,6	3,0
2022	414	22,5	17,6	52,2	1,0	3,4	3,4

Tabla 1. (Comunicación 240)

Tabla 2. Análisis descriptivo		MIN	Q1	MEDIANA	MEDIA	DT	Q3	MAX	CV(%)	
2021	VMA	L	5.3	5.7	6.3	6.13	0.51	6.43	6.9	8.24
		H	14.3	15.1	16.3	16.04	1.13	17	18.2	7.04
	5-HIAA	L	2.7	3.8	4.4	4.43	1.01	5	6.8	22.8
		H	20.5	24	27.7	27.79	4.92	30.6	39.2	17.71
2022	VMA	L	5.2	5.9	6.1	6.09	0.35	6.3	6.7	5.75
		H	15	16.53	17.05	16.94	0.88	17.38	19.1	5.22
	5-HIAA	L	3	4.03	4.35	4.63	0.86	5.25	6.8	18.63
		H	21.5	26.68	27.8	28.76	4.09	31.55	37.2	14.22

Para comparar las varianzas hacemos el test para la razón de varianzas (F de Snedecor). Se comprueba que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las varianzas ( $p > 0,01$ ).

Tabla 3.F de Snedecor		PVALOR	RATIO	IC 95%
VMA( $\mu\text{g/L}$ )	L	0.0763	2.0830	(0.9237-4.7641)
	H	0.2412	1.6319	(0.7145-3.8446)
5-HIAA( $\mu\text{g/L}$ )	L	0.4431	1.3721	(0.6047-3.1830)
	H	0.38	1.4454	(0.6283-3.4631)

**Conclusiones:** Las solicitudes totales anuales, la distribución por pruebas y el porcentaje de rechazo por incidencias preanalíticas prácticamente no se han modificado, pero si el porcentaje de repeticiones, que ha disminuído de 7,6% a 3,4%.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el análisis de varianzas. Aunque es una técnica manual, muy laboriosa que precisa de personal cualificado, la incorporación del nuevo método ha supuesto una disminución de la carga de trabajo, aumento de la calidad de los resultados y seguridad del paciente.

#### Bibliografía:

- Manual de instrucciones ClinRep@HPLC Kit completo, avanzado. VMA, HVA, 5-HIAA en orina. RECIPÉ.

## 241

### MODULACIÓN DE LA DEMANDA DE VITAMINA D: SIN MIEDO AL RECHAZO

J.J. Perales Afán, M. Fabre Estremera, E. Del Castillo Díez, L. García Zafra, A. Medrano Pardo, E. Martínez Marzo, M. Perán Fernández, R. Tejel Puscac.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

**Introducción:** La vitamina D (25OHD) es una de las principales hormonas implicadas en el metabolismo osteocálcico y, debido a su creciente relación con

distintas patologías, su determinación se ha incrementado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, las guías clínicas no muestran beneficios en realizar cribados poblacionales y recomiendan no hacerlos. Siguiendo estas recomendaciones, en junio de 2022 nuestro centro sanitario cambió los valores de referencia de acuerdo a los propuestos por la clínica Mayo (20-50 ng/mL) e instauró nuevas reglas de modulación de la demanda:

- Atención primaria:** Rechazar determinaciones de 25OHD con valores previos  $>10$  ng/mL en el último año.
- Atención especializada:** Rechazar determinaciones de 25OHD con valores previos  $>10$  ng/mL en los últimos 3 meses.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar la gestión de determinaciones de 25OHD tras la implementación de las nuevas reglas de modulación de la demanda, así como el ahorro económico que ha implicado.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de las peticiones de 25OHD entre enero de 2021 y enero de 2023.

Se incluyeron en el estudio todas las peticiones de 25OHD que recibió el laboratorio durante el periodo indicado, agrupándolas por trimestres y en determinaciones realizadas o rechazadas según las reglas de modulación de la demanda vigentes.

Los datos fueron analizados mediante el software SPSSv20.0 y Microsoft Excel 2019.

**Resultados:** Al analizar los datos se observó que en 2021 el porcentaje de rechazados fue constante entre todos los trimestres: 1<sup>er</sup>: 4,48%, 2<sup>o</sup>: 4,58%, 3<sup>er</sup>: 4,11% y 4<sup>o</sup>: 3,45% respectivamente. En 2022 se evidenció un incremento del porcentaje de rechazos en el segundo trimestre, coincidiendo con la aplicación de las nuevas reglas de modulación de la demanda (1<sup>er</sup>: 3,95%, 2<sup>o</sup>: 12,23%, 3<sup>er</sup>: 25% y 4<sup>o</sup>: 22,88%). En 2023 se mantuvo la tendencia de rechazos en el único trimestre analizado (21,39%).

Teniendo en cuenta el coste de cada determinación de 25OHD, el ahorro económico del laboratorio ha sido de 12.234,85€ en los últimos tres trimestres.

**Conclusiones:** El análisis de los datos muestra un aumento medio del 16,26% de peticiones rechazadas gracias a las reglas de modulación de la demanda. Esto supone tanto un importante ahorro económico para el

laboratorio y como una mejora en la eficiencia de sus recursos. Será tarea de próximos estudios el valorar si estas reglas de modulación de la demanda para la 25OHD pueden perfeccionarse más e incluir reglas para valores elevados y potencialmente tóxicos.

#### Bibliografía:

1. Bikle DD. Vitamin D Assays. *Front Horm Res.* 2018;50:14-30. doi: 10.1159/000486062.
2. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
3. Valero Chávez Francisco Javier, Luengo Pérez Luis Miguel, Cubero Juárez Javier. Adecuación de las peticiones de los niveles de vitamina D al laboratorio. *Nutr. Hosp. [Internet].* 2016; 33( 5 ): 1159-1163

## 242

### NIVELES DE CORTISOL EN ESCOLARES: DIFERENCIAS DURANTE LA SEMANA Y SEGÚN LA JORNADA ESCOLAR

D. Carmona Talavera<sup>1</sup>, P. Sanz García<sup>1</sup>, E.G. Naranjo Morillo<sup>1</sup>, N. Estañ Capell<sup>1</sup>, G. Sáez Tormo<sup>1</sup>, D. Gabaldón Estevan<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia; <sup>2</sup>Departamento de Sociología y Antropología Social, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Valencia, Valencia.

**Introducción:** El cortisol es la principal hormona glucocorticoide de la corteza suprarrenal. Participa en la respuesta al estrés, regula el metabolismo, la respuesta inflamatoria y la función inmunológica. Presenta un ritmo circadiano de secreción, con un máximo a primera hora de la mañana [1].

Estas características hacen que el cortisol informe sobre el cronotipo del individuo y que pueda ser un buen indicador del estado de salud. Se ha descrito que escolares con distintos cronotipos presentan diferencias en el rendimiento escolar y en diversos indicadores de salud, y que una adecuación del horario escolar al cronotipo podría mejorar estos parámetros [2].

**Objetivos:** Estudiar curvas de cortisol salival de alumnos de 1º de ESO y analizar las diferencias existentes entre los distintos días de toma de muestra y distintas jornadas escolares.

**Materiales y Método:** Se han analizado 591 muestras de saliva de 26 alumnos con jornada continua (JC) y 23 alumnos con jornada partida (JP) en curvas de 5 puntos (1h, 4h, 9h, 11h y 13h tras levantarse) recogidas lunes (L), jueves (J) y domingo (D) de la misma semana.

Las muestras de saliva se han tomado con Salivette® Cortisol siguiendo su protocolo de toma y procesamiento de muestras.

La determinación de la concentración de cortisol se ha realizado en Cobas 6000® de Roche (electroquimioluminiscencia) [VR IC 95%(µg/dL) - 06-10h:<0.736; 16-20h:<0.252; 00h±30min:<0.274].

El estudio estadístico de las diferencias entre muestras cuantitativas independientes se ha realizado usando la distribución t de Student (muestras con distribución normal) o la prueba U de Mann-Whitney (muestras no paramétricas) con el software XLSTAT (Microsoft), considerando significativo  $p < 0,05$ .

#### Resultados:

Grupo	Día	Muestra	Media Cortisol (ug/dL)
JC	L	1h	0,59
		4h	0,18
		9h	0,15
		11h	0,12
		13h	0,09
	J	1h	0,40
		4h	0,14
		9h	0,12
		11h	0,12
		13h	0,09
	D	1h	0,27
		4h	0,19
		9h	0,20
		11h	0,13
		13h	0,12

Tabla 1. Resultados de cortisol para el grupo JC.

Grupo	Día	Muestra	Media Cortisol (ug/dL)
JP	L	1h	0,63
		4h	0,19
		9h	0,16
		11h	0,19
		13h	0,15
	J	1h	0,53
		4h	0,27
		9h	0,12
		11h	0,09
		13h	0,07
	D	1h	0,25
		4h	0,20
		9h	0,18
		11h	0,17
		13h	0,14

Tabla 2. Resultados de cortisol para el grupo JP.

#### Análisis estadístico intragrupo:

- JC: diferencias estadísticamente significativas comparando L1h - J1h, L1h - D1h y J1h - D1h; pero no en el resto de puntos.
- JP: diferencias estadísticamente significativas comparando L1h - D1h y J1h - D1h; pero no L1h - J1h ni en el resto de puntos.

#### Análisis estadístico intergrupo:

1. No hay diferencias estadísticamente significativas al comparar lunes y domingo.
2. En las curvas de los jueves solo se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la media de los valores de cortisol 4h, siendo mayor en el grupo de JP.

**Conclusión:** Las diferencias significativas intragrupo parecen indicar la presencia de mayor estrés al comienzo de la semana para los dos grupos.

El comportamiento observado en la curva del jueves parece indicar que el estrés presente al inicio de la semana es más duradero en JP que en JC.

#### Bibliografía:

1. Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. [Updated 2022 Aug 29]. StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>
2. Martínez-Lozano, N., Barraco, G.M., Rios, R. *et al.* Evening types have social jet lag and metabolic alterations in school-age children. *Sci Rep* **10**, 16747 (2020).

## 243

### PACIENTE CON ATROFIA GIRATA DE COROIDES E HIPERORNITINEMIA

C. Espinar Barranco, L. Suárez Garzón, B. Lara Del Río, A. Babinou El Khadari, J.M. Romero Noguera, S. Pardo Moreno.

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*

**Introducción:** La atrofia girata es una enfermedad rara autosómica recesiva de la coroides y la retina, que se ha descrito en muy pocos casos. Se debe a un déficit enzimático de la ornitina aminotransferasa (OAT) que produce hiperornitinemias.

Clínicamente se caracteriza por una tríada; formación temprana de cataratas, degeneración coriorretiniana progresiva y atrofia de las fibras musculares tipo II. La atrofia coriorretiniana característica con constricción progresiva de los campos visuales conduce a la ceguera. Los síntomas iniciales incluyen mala visión nocturna y reducción de la visión periférica que usualmente comienza en la segunda o tercera década de vida. Miopía y cataratas subcapsulares posteriores son hallazgos frecuentes.

**Exposición del caso:** Paciente de 4 años que es llevada a la consulta de oftalmología porque refiere pérdida de visión en el colegio y en ocasiones presenta exoforia alterna. En el examen inicial oftalmológico se aprecia atrofia del epitelio pigmentario circunferencial en fondo intermedio, con despigmentación espicular masiva y máculas normales. En la retina refiere parches extensos en periferia media de ambos ojos sugerentes de atrofia girata.

Tras estos hallazgos, la paciente fue remitida a realización de un estudio genético. En dicho estudio se detectó un cambio en el gen OAT en aparente homocigosis, clasificado como variante de significado clínico incierto.

Se le realizó un estudio metabólico de aminoácidos en muestras de plasma y orina. En el perfil de aminoácidos sanguíneos se observó un fuerte incremento en la concentración de ornitina (932  $\mu\text{mol/L}$  (10-70)), y en el perfil de aminoácidos urinarios se observó un incremento muy marcado de ornitina (10651  $\mu\text{mol/g}$  (0-200)), acompañado de elevación de otros aminoácidos dibásicos como lisina (4156  $\mu\text{mol/g}$  (50-500)), arginina (617  $\mu\text{mol/g}$  (0-80)) y cistina (717  $\mu\text{mol/g}$  (20-150)), que comparten el mismo transportador que la ornitina para su recaptación tubular. Estas determinaciones analíticas permitieron de modo inequívoco el diagnóstico de atrofia girata.

El plan de actuación para esta paciente fue disminuir la arginina en la dieta con el fin de reducir la hiperornitinemias, manteniendo un aporte suficiente de nutrientes y

aminoácidos esenciales. Además, se recomendó el análisis de la variante de significado clínico incierto en el gen OAT en los progenitores de la paciente con el fin de determinar si ambos son portadores heterocigotos, que confirmaría el estatus de portadora homocigota en su hija, así como para intentar determinar el significado clínico de ésta variante y su relación con la patología.

**Discusión:** Las distrofias de la retina son una serie de enfermedades hereditarias que conducen a la degeneración de las células fotorreceptoras y provocan pérdida de visión. Son enfermedades raras y congénitas, casi siempre bilaterales, afectando a ambos ojos de forma más o menos simétrica.

Hay varios tipos de distrofias retinianas, siendo la más frecuente la retinosis pigmentaria y cuya sintomatología es indistinguible de la que aparece en pacientes con atrofia girata.

Puesto que el resultado del estudio genético no fue concluyente, la determinación de aminoácidos en sangre y orina resultó imprescindible en la detección de la hiperornitinemias para establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

#### Bibliografía:

1. González Gómez Julio César, Pérez García Eliecer, Hernández Echevarría Odelaisys, López Felipe Daniel, Leal Delgado Yanelys. Hiperornitinemias con atrofia girata de coroides y retina. *Rev Cubana Oftalmol [Internet]*. 2017 Sep; 30(3): 1-6.
2. "Entry - #258870 - GYRATE ATROPHY of CHOROID and RETINA; GACR - OMIM." Omim.org, omim.org/entry/258870.
3. "Orphanet: Atrofia Girata de La Coroides Y La Retina." [www.orpha.net](http://www.orpha.net), [www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=414](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=414).

## 244

### PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A HIPERCALCEMIA PERMITE EL DIAGNÓSTICO DE UN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO DE DEBUT

M.M. Terrón Puig, O. Ayllón Gatnau, M.L. Gómez Barbeito, I. Aguilar Pérez, N. Riutort Arrom.

*Hospital de Manacor, Manacor.*

**Introducción:** El 80% de los casos de pancreatitis aguda son debidas al consumo de alcohol o a la formación de cálculos biliares. Entre un 2-7%, se deben a alteraciones metabólicas, como la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo.

El riesgo de padecer una pancreatitis aguda es 10 veces mayor en aquellos pacientes con hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo primario; sin embargo, solo un 2% la padecen, de lo que se infiere que se requiere de otro factor para el desarrollo de la pancreatitis, además de la elevación de los niveles de calcio.

**Exposición del caso:** Mujer de 72 años que acude a urgencias por dolor abdominal epigástrico continuo, acompañado de vómitos oscuros. Los valores de amilasa de 4688 U/L y lipasa de 5698 U/mL orientan el diagnóstico hacia pancreatitis aguda. En la segunda analítica, se objetiva un valor de calcio total de 15.2 mg/dL (VR: 8.8-10.2 mg/dL) y de calcio iónico de 2.29 mmol/L (VR: 1.16-1.34 mmol/L), que es avisado al médico solicitante por



considerarse valor crítico. Se determinan, a continuación, los niveles de PTHi, que alcanzan niveles de 641,5 pg/mL (VR: 14-80 pg/mL). Además de esta hipercalcemia grave, la paciente presenta una nefrolitiasis bilateral (probablemente debida a la formación de oxalato cálcico) e insuficiencia renal subaguda, con un nivel de creatinina de 2.01 mg/dL (0.60-1.10 mg/dL) y de fosfato de 4.8 mg/dL (VR: 2.5-4.5 mg/dL). Tras realización de pruebas complementarias (TAC de cuello, torax y abdomen, ecografía cervical, gammagrafía de paratiroides y PAAF de paratiroides y nódulo tiroideo), es diagnosticada de coledoclitiasis, hiperparatiroidismo primario con paratiroides inferiores aumentadas de tamaño, con extensión intratorácica, además de carcinoma papilar de tiroides. Se realiza una PAAF correspondiente a lesión adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, en la que se determina la PTHi. Se obtiene un valor de 3879 pg/mL, confirmándose así el hiperparatiroidismo primario. Recibe tratamiento con fluidoterapia, glucocorticoides a altas dosis, calcitonina, diuréticos y zoledronato, con buen control de calcemia y mejora de función renal. Es derivado a hospital terciario para tiroidectomía total y paratiroidectomía.

**Discusión:** El hallazgo de unos niveles inusualmente altos de calcio (15.2 mg/dL) fue lo que permitió sospechar una etiología hiperparatiroidea de la pancreatitis y descubrir el hiperparatiroidismo primario subyacente, desconocido hasta ese momento. En este caso, la pancreatitis aguda fue la primera manifestación clínica de este hiperparatiroidismo de debut. Si bien la paciente también presentó coledoclitiasis, que seguro contribuyó al desarrollo de la pancreatitis; se diagnosticó como pancreatitis multifactorial (biliar e hipercalcémica) ya que fue la elevación súbita de los niveles de calcio (debido a una elevación paralela de los niveles de PTH), el desencadenante de la pancreatitis. El hiperparatiroidismo también fue el responsable de la vasoconstricción prerenal hipercalcémica.

Pese a que la pancreatitis secundaria a hiperparatiroidismo primario es una entidad rara, el calcio debería estar incluido en el perfil peticionario de pancreatitis aguda como primer marcador de hiperparatiroidismo para, posteriormente, confirmarse con la determinación de PTHi. Un diagnóstico temprano permitirá la realización de paratiroidectomía que resolverá de forma definitiva la hipercalcemia y evitará recurrencia de la pancreatitis.

## 245

### PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL MANEJO Y FILIACIÓN DE UNA MASA SELAR

M. Jiménez Ortega, M.T. Carande Del Río, M. Ruiz Medina.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios son la causa más común de masas selares a partir de la tercera década de vida y representan hasta el 10% de todas las neoplasias intracraneales.

Los adenomas se clasifican según el tamaño y la célula de origen. Las lesiones menores de 1 cm se clasifican como microadenomas y las lesiones mayores de 1 cm como macroadenomas. Por otro lado, los adenomas pueden surgir de cualquier tipo de célula de la hipófisis anterior (adenomas gonadotropos, tirotropos, corticotropos, lactotropos, somatotropo, lactotropo/somatotropo), provocando un aumento de la secreción de la hormona producida por

esa célula y/o una disminución de la secreción de otras hormonas.

Las masas selares pueden presentarse con síntomas neurológicos, anomalías relacionadas con la secreción excesiva o insuficiente de hormonas hipofisarias, o como un hallazgo incidental en un examen radiológico realizado por alguna otra razón.

**Exposición del caso:** Varón de 30 años que acude a urgencias por cefalea brusca hemisferal izquierda de predominio retroorbitario asociado a vómitos. Además, presenta ptosis palpebral asociada a midriasis arreactiva y parálisis completa de movilidad del ojo izquierdo ("ojo congelado"). Sin focalidad motora ni sensitiva. No ha tenido fiebre, ni traumatismos, ni presenta otra sintomatología.

Se realiza un TC urgente que muestra lesión selar con mínimo crecimiento supraselar y con extensión a seno cavernoso izquierdo. Se completa el estudio con una RMN que corrobora dichos hallazgos.

En base a la clínica y las pruebas de imagen se plantea el macroadenoma hipofisario y el craneofaringioma como posibles diagnósticos. Con el fin de establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento, se solicita analítica completa con perfil hormonal hipofisario, en la que se obtienen los siguientes resultados:

Somatotropina (GH)	77.4 ng/ml (0.02-1.23 ng/ml)
Somatomedina (IGF-I)	676.9 ng/ml (23-386 ng/ml)
Corticotropina (ACTH)	10.20 pg/ml (5-50 pg/ml)
Cortisol	1.7 µg/dl (3.7-19.4 µg/dl)
Prolactina	<0.82 ng/ml (3.46-19.4 ng/ml)
Folotropina (FSH)	2.9 mUI/ml (1-12 mUI/ml)
Lutropina (LH)	0.88 mUI/ml (0.57-12.07 mUI/ml)
Estradiol	<24 pg/ml (11-44 pg/ml)
Progesterona	<0.5 ng/ml (0.1-0.2 ng/ml)
Testosterona	16.1 ng/dl (47-980.6 ng/dl)
Titotropina (TSH)	0.14 µUI/ml (0.35-4.94 µUI/ml)
Tiroxina libre (T4L)	0.64 ng/dl (0.7-1.48 ng/dl)
Triyodotironina libre (T3L)	<0.95 pg/ml (1.71-3.71 pg/ml)

Gracias a estos datos analíticos, se diagnostica al paciente de macroadenoma hipofisario productor de GH con hipopituitarismo asociado. Tras el diagnóstico, se somete al paciente a una cirugía de hipofisectomía parcial. El postoperatorio es normal, sin desarrollar nueva focalidad neurológica. Dada la buena evolución clínica se consensua con el paciente el alta, pautando el tratamiento con lanreótida y el tratamiento sustitutivo con eutirox e hidrocortisona hasta el próximo control analítico.

**Discusión:** El estudio analítico hormonal por parte del laboratorio permitió la demostración de hipersecreción e identificó la masa selar como un macroadenoma hipofisario, frente al craneofaringioma que se planteaba como diagnóstico alternativo.

El estudio hormonal también permitió identificar el tipo de adenoma, lo cual fue fundamental para poder iniciar el tratamiento con el análogo de la somatostatina (lanreótida), específico para los pacientes con hipersecreción de GH, y también el tratamiento sustitutivo para los ejes afectados (tiroideo y suprarrenal).

246

**PROINSULINOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO**

E. Martín Gómez, A. Pomar Pérez, M. Domínguez Garrido, M.J. Fernández Ibáñez, D. Peralta Navarro, C.J. García-Uceda Serrano, M. Álvarez Montuno, S. Alejo González.

*Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz.*

**Introducción:** Hombre de 42 años que acude a la puerta de urgencias por malestar general, con náuseas, intensa sudoración, debilidad y aspecto muy pálido. Comenta su acompañante que ya le había ocurrido previamente y que mejora tras la ingesta de alimentos. Al realizarle la analítica de urgencias, destaca una hipoglucemia (glucosa de 59 mg/dL). Se remite a consulta de Endocrino.

**Exposición del caso:** En la consulta de Endocrino se decide realizar el test del ayuno de 72 horas, midiéndose cada 4 horas de forma supervisada tanto la glucosa como la insulina y el péptido C. Los resultados revelan una hipoglucemia significativa con niveles de glucosa en sangre en descenso, inferiores a 55 mg/dL. En la sexta determinación de glucosa se decide suspender la prueba ya que la glucosa alcanza niveles que podrían comprometer la vida del paciente: 33 mg/dL.

No obstante, los niveles de insulina plasmática y péptido C se encuentran en el límite inferior de la normalidad, lo cual llama bastante la atención.

En vista de estos resultados, decidimos ampliar la analítica añadiendo la determinación de proinsulina, obteniendo valores elevados, entorno a los 10 pmol/L (valores de normalidad 2-2,6 pmol/L), siendo característico de un proinsulinoma.

Por otra parte, se realiza una resonancia magnética (RM) abdominal para tratar de localizar el tumor. La RM revela una lesión en el páncreas, lo que sugiere la presencia de un tumor de células de los islotes pancreáticos productoras de proinsulina. Se confirma mediante una biopsia pancreática.

El tratamiento de elección para el proinsulinoma es la resección quirúrgica del tumor, por lo que el paciente se somete a una cirugía para extirpar el tumor y se inicia un seguimiento regular para evitar posibles recidivas.

**Discusión:** El proinsulinoma es un tumor neuroendocrino (TNE) del páncreas extremadamente raro que produce prohormona proinsulina. Las características diferenciales del proinsulinoma con respecto al insulinoma son la ausencia de aumento de peso y los niveles normales de insulina en presencia de hipoglucemia.

Aunque la primera línea de tratamiento para ambos tumores es la cirugía, el manejo puede variar. En el caso del insulinoma, se intenta la extirpación quirúrgica del tumor para controlar los síntomas de hipoglucemia. En el proinsulinoma, además de la cirugía, puede ser necesario el uso de medicamentos que inhiban la producción de insulina y proinsulina.

En general, el pronóstico de los insulinomas y los proinsulinomas es bueno después de una cirugía exitosa. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los proinsulinomas pueden tener un mayor riesgo de malignidad y recurrencia en comparación con los insulinomas.

El laboratorio tiene un papel clave en la diferenciación adecuada entre insulinoma y proinsulinoma, ya que es esencial para determinar el tratamiento óptimo y proporcionar un pronóstico preciso.

**Bibliografía:**

- Kriger AG, Berelavichus SV, Gorin DS, Panteleev VI, Demidova VS, Davydenko PI, Varava AB, Kaldarov AR. Proinsulinoma podzheludochnoi zhelezy [Proinsomoma pancreático]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2021;(3):5-10.

247

**PROLACTINA: IMPORTANCIA DE LA PREANALITICA EN LA ATENCION AL PACIENTE**

A. Martínez-Escribano García-Ripoll, R. Sansano Galiano, A.M. Cerón Moreno, M.S. Del Pozo Luengo, A. Martínez López De Castro, T. Casas Pina, J.A. Noguera Velasco.

*Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

**Introducción:** La prolactina es una hormona sintetizada y secretada por la hipófisis cuya función es inducir y mantener la lactancia. Se eleva en situaciones patológicas como daños hipotalámicos e hipofisarios y desordenes sistémicos, pero también se puede elevar en diversas situaciones fisiológicas (ejercicio, estrés, embarazo) y en múltiples tratamientos farmacológicos, de ahí la importancia de un buen diagnóstico diferencial. Su liberación es circadiana y su tiempo de vida media es de 20-30 minutos (1). Para minimizar los falsos positivos, en la bibliografía se recomienda a los pacientes acudir a la extracción en ayunas, sin haber tomado medicación esa mañana, no bañarse para evitar estimulación mamaria por agua caliente o masaje, evitar situaciones de estrés, no tener relaciones sexuales 24 horas antes y levantarse 2 horas antes del momento de la extracción (2).

**Objetivos:** Evaluar el cumplimiento de las condiciones preanalíticas para la determinación de prolactina y elaborar un protocolo para aumentar la eficacia del proceso de atención al paciente.

**Material y método:** Se obtuvieron los datos del sistema informático de laboratorio (Modulab®, Werfen) correspondientes a las solicitudes de prolactina de 12 meses (enero- diciembre 2022).

Se evaluaron número de determinaciones, procedencia, analíticas sucesivas, tratamiento farmacológico indicado, presencia de macroprolactina y realización de curvas de reposo.

**Resultados:** Se realizaron 9666 determinaciones de prolactina. El 53% procedían de atención primaria y el 42% de consultas externas. El 45% de los pacientes presentaron hiperprolactinemia. De ellos, el 60% obtuvo niveles de prolactina que se consideraron levemente elevados (<800 mUI/L), debidos principalmente al estrés, tratamientos farmacológicos y a una mala preanalítica.

1292 pacientes se repitieron la determinación de prolactina en 2 ocasiones o más. De ellos, 289 corrigieron sus niveles de prolactina en la visita sucesiva, mientras que 435 pacientes ya tenían la primera determinación en rango de normalidad (de los cuales sólo 34 indicaban seguimiento por hiperprolactinemia o tratamiento farmacológico).

Respecto a las curvas, se realizaron 331. En 77, los valores corrigieron en reposo. Del resto, 131 tenían el primer tiempo en rango de normalidad, por lo que no hubiese sido necesario realizar la 2ª y 3ª extracción. En suma, el 53% de los casos que vinieron una segunda vez y el 23% de las curvas se podrían haber evitado.

Respecto a las macroprolactinas, se realizaron 213 precipitaciones con PEG, obteniendo un 1.88% de casos positivos, en los que se diagnosticó al paciente de macroprolactina sin necesidad de seguimiento en ausencia de clínica.

**Conclusión:** La determinación de prolactina es muy común en la práctica clínica rutinaria. La interpretación de estos resultados sin tener en cuenta la contextualización clínica, farmacológica y ginecológica o urológica de los pacientes puede llevar a diagnósticos erróneos y estudios y tratamientos mal dirigidos.

El papel del laboratorio es fundamental en el control de la fase preanalítica, por lo que, con el fin de evitar falsas hiperprolactinemias y extracciones innecesarias, vamos a elaborar un protocolo que incluya una serie de instrucciones en el volante de petición cuando se solicite la determinación de prolactina.

#### Bibliografía:

- Melmed, S., Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 96: 273–288, 2011).
- Robles, JL., Empleo de un nuevo protocolo de extracción y disminución de falsas hiperprolactinemias. Endocrinol Nutr. 2010;57(7):296–300.

248

## PTH INTRAOPERATORIA: REVISIÓN DE UN CENTRO HOSPITALARIO EN UN PERIODO DE 7 AÑOS

L. Pérez Sánchez, D. Acevedo León, J. Murado Pardo, M. Ruíz Luque, A. Rodríguez Muñoz, P. Mediavilla Pérez.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

**Introducción:** La hormona paratiroidea (PTH) es liberada en respuesta a la baja concentración de calcio en sangre, si se produce una desregulación y la secreción de PTH persiste en el tiempo se desarrollará la patología denominada hiperparatiroidismo (HPT) primario. Su forma más común de presentación es el adenoma paratiroideo solitario (85-90%), otras manifestaciones son la hiperplasia pluriglandular (5-10%), los adenomas dobles (3-4%) y el carcinoma paratiroideo (1-2%).

La incidencia aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años, afectando mayoritariamente al sexo femenino (2/3). Las formas secundaria y terciaria son debidas a insuficiencia renal crónica, por resistencia a la acción de la PTH con hipocalcemia y por secreción autónoma de la hormona con hipercalcemia, respectivamente.

La paratiroidectomía con monitorización intraoperatoria de la PTH ha sido posible tras el desarrollo de tests inmunoquímicos capaces de realizar una determinación rápida de la hormona circulante<sup>1</sup>, gracias a que su vida media es de 2-4 min, pudiendo demostrar hipersecreción continuada de cualquier remanente de tejido paratiroideo después de la exéresis del tejido paratiroideo patológico. Uno de los criterios más extendidos en la práctica clínica es el criterio de curación de Miami<sup>2</sup> o "disminución >50% de PTH intraoperatoria" a los 10 minutos respecto al valor basal (pre-incisional). En caso de persistencia de la elevación, el cirujano valora la extracción de una nueva muestra a los 20 minutos.

La PTH persiste elevada con hipercalcemia<sup>3</sup>, tras una cirugía teóricamente curativa, en un 3-10% de los pacientes, debido a la presencia de adenomas dobles con uno de ellos dominante, adenomas ectópicos o supernumerarios (más de 4 glándulas) desconocidos e hiperplasia multiglandular insuficientemente tratada.

**Objetivo:** Estudio descriptivo de las determinaciones de PTH intraoperatoria en un centro hospitalario, así como valoración de los resultados postoperatorios en un periodo dado.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de todas las determinaciones de PTH intraoperatoria realizadas en un centro hospitalario a pacientes con HPT durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a marzo de 2023 (siete años). Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostic).

**Resultados:** Los resultados obtenidos en el estudio se muestran en las siguientes tablas:

Datos demográficos y clínicos	
Número de pacientes	135
Sexo	95 (70,4%)
Femenino	40 (29,6%)
Masculino	
Edad	16-83 años
Rango	58,5 años
Media	70 (51,9%)
<60 años	
Causas	117 (86,7%)
HPT primario	18 (13,3%)
HPT secundario/terciario	

Datos de la intervención	
PTH media	276,3 pg/mL
-Basal	66,7 pg/mL
-10 min.	70,1 pg/mL
-20 min.	
Con reducción PTH 10 min	113 (88,1%)
Sin reducción PTH 10 min	22 (16,3%)
-Segunda exéresis (20 min)	12 (8,9%)
-Sin segunda exéresis	10
-Con reducción posterior	7
-Sin reducción posterior	3
Reducción de PTH media	68%
-10 min.	74,2%
-20 min.	

**Conclusiones:** El predominio del HPT primario y del sexo femenino en el centro hospitalario estudiado, en consonancia a los porcentajes referenciados en la bibliografía.

Confirmación de que la monitorización con PTH intraoperatoria es efectiva en un alto porcentaje de los casos, siendo una herramienta de gran ayuda para la intervención quirúrgica.

#### Bibliografía:

- Khan ZF, Lew JI. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in the Surgical Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism. Endocrinol Metab (Seoul). 2019 Dec;34(4):327-339. doi: 10.3803/EnM.2019.34.4.327. PMID: 31884732; PMCID: PMC6935782.
- Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. Am J Surg. 1991 Oct;162(4):299-302. doi: 10.1016/0002-9610(91)90135-z. PMID: 1683177.

3. Auguste LJ, Attie JN, Schnaap D. Initial failure of surgical exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 1990 Oct;160(4):333-6. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80536-7. PMID: 2221229.

249

### RELACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y SÍNDROME METABÓLICO

B. Heredia Gálvez, F.J. Ruiz Cosano, S.M. Lorenzo Hernandez, J. Luaces Puente, M.V. Villalta Robles, P. Tajada Alegre, M.D.R. Caro Narros.

*Hospital General de Segovia, Segovia.*

**Introducción:** El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como el aumento de la concentración sérica de TSH por debajo 10  $\mu$ UI/mL con concentraciones séricas normales de tiroxina libre (T4L). La enfermedad es más frecuente en mujeres donde la prevalencia se incrementa a partir de los 35 años. El hipotiroidismo se asocia con un perfil lipídico alterado, aumentando el riesgo de padecer síndrome metabólico (SM) e incrementando la morbilidad cardiovascular.

El SM es un conjunto de anormalidades metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes. Algunos de estos factores son obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión arterial y glucemia basal en ayunas alterada.

**Objetivos:** Este estudio pretende analizar la relación entre el de hipotiroidismo subclínico y un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en la población de Segovia desde Enero de 2021 a Abril de 2023. Se analiza el perfil lipídico en pacientes con TSH comprendida entre 4,9 y 10  $\mu$ UI/mL, y se establece una relación entre esta elevación de la TSH y la probabilidad de desarrollar SM.

El intervalo de referencia usado para TSH en nuestro laboratorio es de 0.55 a 4.78  $\mu$ UI/mL.

Se establece la posible presencia de SM en pacientes con una concentración de triglicéridos (TG)  $\geq$ 150 mg/dl, uno de los criterios clínicos de más peso que definen el SM.

Las determinaciones de TSH y T4I se realizaron en un analizador Centaur Xp de Siemens y las determinaciones bioquímicas en un analizador Alinity C de Abbot.

**Resultados:** Se evalúan 6697 analíticas de pacientes de ambos sexos entre 18 y 80 años con valores de TSH entre 4,9 y 10  $\mu$ UI/mL. Como criterio para no repetir historias clínicas, se incluye la determinación de Anticuerpos anti-TPO, que se realiza una sola vez en cada paciente excepto en casos muy concretos.

El 75% de esta población son mujeres. Se obtienen los siguientes resultados:

En la población femenina se observa un 25% de pacientes con TG  $\geq$ 150 mg/ml.

En el caso de los hombres, se observa un 27.6% de pacientes con TG  $\geq$ 150 mg/ml.

**Conclusiones:** En los pacientes analizados con TSH entre 4.9 y 10  $\mu$ UI/mL, en torno al 25% presentaron una alteración metabólica (TG  $\geq$ 150 mg/ml) compatible con síndrome metabólico. Este estudio pretende demostrar una mayor incidencia de síndrome metabólico en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Ante sospecha clínica,

nuestra recomendación es completar el diagnóstico de SM en este tipo de pacientes con determinaciones clínicas, antropométricas y de laboratorio, relativamente simples accesibles en la Atención Primaria.

#### Bibliografía:

- D.K. Suneetha, C. Shakthi Kumar, M. George. Thyroid dysfunction in subjects with metabolic syndrome: A cross sectional study. *IJSS.*, 3 (2015), pp. 161-164
- Johnson LW, Weinstock RS. The Metabolic Syndrome: Concepts and Controversy. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(12):161520.
- Peppas M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal Muscle Insulin Resistance in Endocrine Disease. *J Biomed Biotechnol [Internet].* 2010 [citado 16 Sep].
- KyungHyun C. Biomedical implications of high-density lipoprotein: its composition, structure, functions, and clinical applications. *BMB reports.* 2009;42(7):393400.
- C. Liu, W.A. Scherbaum, M. Schott, S. Schinner. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.*, 43 (2011), pp. 417-421.
- New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Semin Thromb Hemost.*, 37 (2011), pp. 27-34.

250

### RENDIMIENTO DE LA HbA1C AÑADIDA DE FORMA REFLEJA SEGÚN EL RESULTADO DE GLUCOSURIA EN EL DIAGNOSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

C. Sanz Gea, L. Conesa Milian, M. Giralt Arnaiz, N. Díaz Troyano, C. Pascual Moreno, F.J. Domingo Donaire, J.M. Campos Zarragüinos, R. Ferrer Costa.

*Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.*

**Introducción:** La glucosuria aparece cuando la concentración de glucosa en sangre excede la capacidad de reabsorción renal. Se trata de una manifestación característica de la diabetes mellitus (DM) o la prediabetes (pre-DM), por lo que su presencia puede contribuir en el diagnóstico [1]. Otras causas de glucosuria son la insuficiencia renal o la toma de fármacos inhibidores del SGLT2. Los criterios diagnósticos en función de la hemoglobina A1c (Hb1Ac) son 5,7-6,4% para pre-DM y  $\geq$ 6,5% para DM, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) [2].

**Objetivos:** Estudiar el impacto en el diagnóstico de la DM y la pre-DM de la adición refleja de la hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) a peticiones de Atención Primaria (AP) de pacientes que presentan glucosuria positiva en la tira reactiva de orina.

**Materiales y métodos:** La glucosuria se midió mediante tira reactiva en el Cobas u601 de Roche® por metodología de reflectancia. Los resultados se expresaron de forma semicuantitativa: +1 (50 mg/dL), +2 (100 mg/dL), +3 (300 mg/dL), +4 (1000 mg/dL).

Se creó una regla en el sistema informático del laboratorio (SIL) para añadir la HbA1c a peticiones con glucosuria positiva ( $\geq$ +1) que cumplieran los siguientes criterios: adultos, procedentes de AP, sin resultado previo de Hb1Ac  $\geq$ 6,5% en nuestro SIL, Hb1Ac no solicitada en esa petición y filtrado

glomerular >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Resultado de Hb1Ac no imprimible en el informe.

Tras revisar las historias clínicas (HC), se excluyeron aquellos con DM conocida, anemia, toma de fármacos inhibidores de SGLT2 y sin acceso a la HC.

Los resultados se analizaron mediante cálculo de porcentajes.

**Resultados:** Se añadieron un total de 196 mediciones de Hb1Ac durante 2,5 meses. 64 pacientes fueron excluidos por anemia (n=1), tomar inhibidores SGLT2 (n=31), tener diagnóstico previo de DM o pre-DM (n=19), las dos causas anteriores (n=12) o imposibilidad de acceder a la HC (n=1).

El total de pacientes incluidos fue de 132. De ellos, el 47,7% cumplía criterios de DM (Hb1Ac ≥6,5%), el 31,1% cumplía criterios de pre-DM (Hb1Ac 5,7-6,4%), mientras que en el 21,2% restante se encontró glucosuria sin criterios diagnósticos de DM ni pre-DM (de los cuales: 60,7% (+1), 35,7% (+2), 3,6% (+3)).

Un 51,0% de pacientes con Hb1Ac ≥5,7% presentaron glucosuria con glucemia <126mg/dL, de los cuales 45,3% (+1), 28,3% (+2), 22,6% (+3), 3,8% (+4).

**Conclusiones:** De todas las HbA1c añadidas (n=196), en un 53,1% se diagnosticaría un nuevo caso de DM o pre-DM. Esto evitaría analíticas adicionales y un retraso en el diagnóstico

Es destacable el hecho de que hay un 51% de pacientes con DM y pre-DM que no presentaban una glicemia ≥126 mg/dL, siendo la glucosuria el único indicio que nos haría sospechar de la enfermedad.

La DM es una enfermedad progresiva, por lo que el diagnóstico temprano reduce la aparición de complicaciones y también el gasto sanitario. Por ello, es importante la identificación de los pacientes prediabéticos para así promover cambios en el estilo de vida y prevenir la enfermedad.

Esta estrategia pone de manifiesto el valor añadido del laboratorio en el diagnóstico de la DM.

#### Bibliografía:

1. Erdoğan A, Can we contribute to the diagnosis of diabetes and regulation of blood glucose by increasing the urologists' awareness of glucosuria? *Urologia*. 2020;87(4),209-213.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2022.

251

### SÍNDROME DE CUSHING: LA IMPORTANCIA DE NO PERDER LA VISIÓN GLOBAL DEL PACIENTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Ruiz Sanjuán, D. Nava Cedeño, E. Varela Piñón, A. Ramírez De Cartagena Alonso.

*Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.*

**Introducción:** El síndrome de Cushing es una enfermedad producida por exposición prolongada a corticoides exógenos o endógenos. La causa endógena más frecuente es el adenoma hipofisario (70%) o enfermedad de Cushing, que hay que diferenciar de otras causas ACTH-dependientes como origen ectópico (15%) o ACTH-independientes como origen suprarrenal.

Los síntomas que produce son plétora facial, obesidad central, estrías rojizas, cicatrización dificultosa de heridas,

debilidad muscular, osteopenia-osteoporosis e hipertensión, entre otros.

La sospecha clínica se confirma a través de pruebas bioquímicas y funcionales. Estas pruebas toman en cuenta el ritmo circadiano del cortisol, estimulado por ACTH hipofisaria y a su vez, por CRH hipotalámica. El primer paso es realizar pruebas de cribado de hipercortisolismo y una vez confirmado, determinar la dependencia o no de ACTH y posteriormente establecer el diagnóstico etiológico.

**Exposición del caso:** Varón de 27 años con antecedentes de déficit de B12 y hematomas espontáneos frecuentes de años de evolución, que es valorado en urgencias por heridas de evolución tórpida en diferentes estados de curación y úlceras tras traumatismos leves en miembros inferiores sin signos de infección. Ante la ausencia de signos de TVP o tromboflebitis en eco-doppler se da el alta sin otras pruebas, pero con cita para medicina interna y endocrinología.

En la consulta de endocrinología refiere hematomas complicados, astenia, dificultad para la concentración y deterioro de la actividad física en los últimos años. A la exploración presenta giba prominente, ganancia ponderal y estría roja abdominal y axilar. Se objetiva HTA de 160/100 y 150/100 en dos visitas sucesivas.

Con estos datos se inicia cribado de hipercortisolismo obteniendo los siguientes resultados:

Cortisol libre en orina (4.1-176 µg/24h)	833
Nugent o supresión con dexametasona 1 mg (3.7-19.4 µg/dL)	20.2
ACTH (4.7-48.8 pg/mL)	40

**Interpretación:** Hipercortisolismo ACTH-dependiente.

Posteriormente se realizan pruebas para determinar la etiología:

<b>Little-Supresión con altas dosis de DXM 8mg</b> (µg/dL): Supresión >50% del valor basal → Origen hipofisario	Cortisol basal:43.5 Cortisol tras supresión: 3.1 Supresión: 93%		
<b>Test de desmopresina:</b> Elevación de ACTH >35% y/o cortisol >20% del basal → Origen hipofisario	Tiempo	ACTH	Cortisol
	0'	56.6	28.4
	15'	1674	46.1
	30'	1199	53.8
	45'	787	61.4
<b>RMN hipofisaria</b>	Probable microadenoma hipofisario		
<b>Cateterismo de senos petrosos</b>	Confirma origen hipofisario y probable localización izquierda		

**Conclusión:** Hipercortisolismo ACTH-dependiente de origen hipofisario.

Se inicia tratamiento con metopirona e hidroaltesona y siete meses después se realiza neurocirugía endoscópica transnasal.

Cortisol postcirugía(3.7-19.4 µg/dL)	1.6
ACTH postcirugía(7.2-63.3 pg/mL)	1.5
Anatomía patológica	Adenoma hipofisario productor de ACTH, densamente granuloso

El déficit de cortisol postcirugía es un dato de buen pronóstico de curación y anatomía patológica confirma el diagnóstico.

El paciente finalmente evoluciona favorablemente manteniendo tratamiento sustitutivo con hidroaltesona.

**Discusión:** El caso denota la importancia del abordaje multidisciplinar en el que el laboratorio clínico tiene un papel esencial. El paciente, tuvo un diagnóstico correcto (aunque tardío) debido a no subestimar la clínica y a la adecuada realización de pruebas funcionales de forma escalonada, lo que puso en evidencia una patología susceptible de tratamiento quirúrgico y curación definitiva.

**Bibliografía:**

- Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 34-2, 2020.

**252**

**SUPLEMENTACIÓN Y TOXICIDAD POR VITAMINA D**

M.C. Martín Fernández De Basoa, M.T. Concepción Masip.

*Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** El déficit de vitamina D puede condicionar el metabolismo del calcio y movilizar reservas óseas mediado por PTH. La baja exposición a radiación solar UVA y el menor aporte de vitamina D en dieta hace que su suplementación sea un hecho habitual. Recientemente el Ministerio de Sanidad, mediado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) generó una alerta por riesgo de hipercalcemia secundaria a intoxicación por calcifediol tanto en población pediátrica como adulta.

**Objetivo:** Estimar la incidencia de niveles tóxicos de vitamina D en nuestra área sanitaria y valorar su asociación con alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico.

**Material y método:** Se realizó un estudio retrospectivo de niveles de 25-OH-vitamina D en nuestra área sanitaria, con una población aproximada de 461.307 habitantes, durante un periodo de 15 meses, constatando 137.062 determinaciones de vitamina D mediante un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas en un analizador Alinity i (Abbott Científica, S.A). Reportamos la incidencia de niveles tóxicos durante ese periodo (Según la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos la intoxicación se define como concentraciones séricas >150 ng/mL), identificamos las causas, analizamos su trascendencia clínica y la gravedad de dichos casos. Además para valorar si el número de intoxicaciones había variado con los años, en especial antes y después del COVID-19, estimamos la incidencia desde 2016 hasta el 30/04/2023.

**Resultados:** Se objetiva un déficit de vitamina D en el 11% de las determinaciones. Los niveles suprafisiológicos se correspondieron a menos del 1% de las determinaciones, con 100 casos en niveles tóxicos de vitamina D durante dicho periodo. Las intoxicaciones por vitamina D son más frecuente en mujeres (87%) con una edad media de 67 años (18-102 años). Se identifican más frecuentemente hipervitaminosis D asociadas a la administración de 25-OH-colecalciferol y la hipercalcemia asociada ha resultado anecdótica y autolimitada. Posiblemente relacionada con error de la dosificación por parte de los pacientes.

La incidencia de niveles tóxicos de vitamina D por año se recoge en la tabla siguiente:

AÑO	Nº VIT D	VIT D > 150	VIT D > 100	% VIT D > 150	% VIT D > 100
2016	19.112	16	65	0,08	0,34
2017	35.093	51	71	0,15	0,2
2018	49.510	149	159	0,3	0,32
2019	64.409	227	154	0,35	0,24
2020	54.570	129	167	0,24	0,31
2021	84.315	112	280	0,13	0,33
2022	109.142	65	311	0,06	0,28
2023	10.662	3	34	0,03	0,32
<b>TOTAL</b>	<b>426.813</b>	<b>752</b>	<b>1.241</b>	<b>0,18</b>	<b>0,29</b>

De los 752 casos reportados solo 54 presentaron hipercalcemia (>10,5 mg/dL) y 34 paratohormona intacta inferior al intervalo de referencia (<15 pg/mL). Si corregimos la concentración de calcio con la albúmina la cifra de intoxicaciones se reduce a 30.

**Conclusión:** Los niveles tóxicos de vitamina D en pacientes con suplementación son infrecuentes. A pesar de esto y de la levedad de los casos identificados, es recomendable dejar muy clara la pauta de administración, el uso de prescripciones unitarias y posiblemente la preferencia del colecalciferol en la prescripción.

**Bibliografía:**

- Alshahrani F. et al. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients.* 2013 Sep 13;5(9):3605-16.

**253**

**TEST DE METOCLOPRAMIDA: UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN SIMULTÁNEA DE PROLACTINA Y TSH COMO CRIBADO DE PRUEBAS DE IMAGEN PARA IDENTIFICAR EL MICROPROLACTINOMA Y MACROPROLACTINOMA**

A. Moreno Álvarez, S. Calleja Aznarez, S. Deza Casquero, P. Fernandez Tomás, E. Alegre Martínez, Á. González Hernández, J. Maroto García.

*Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.*

**Introducción:** La estimulación con metoclopramida, un antagonista dopaminérgico, se ha usado en pacientes con hiperprolactinemia para diferenciar la hiperprolactinemia funcional de la producida por un adenoma hipofisario. En individuos sanos, la estimulación, aumenta la secreción de prolactina (PRL) pero no de tirotrópina (TSH). En pacientes con microprolactinomas, su acción sobre la PRL es limitada, pero sí aumenta la de TSH. En macroprolactinomas, no aumentarían ninguna de ellas. Sin embargo, no existen puntos de corte claramente establecidos.

**Objetivos:** Establecer los puntos de corte más adecuados de prolactina y TSH y valorar su utilidad como prueba de cribado para identificar aquellos pacientes con hiperprolactinemia candidatos a someterse a pruebas de imagen para valorar la presencia de prolactinomas.

**Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente los resultados del test de metoclopramida de 63 pacientes a los que también se les había realizado una resonancia magnética cerebral.

Se obtuvieron muestras de plasma heparinizado basales y a los 30 y 60 minutos tras la administración de 10 mg de metoclopramida intravenosa. Se analizaron los niveles de PRL y TSH mediante electroquimioluminiscencia en un analizador cobas e602 de Roche Diagnostics.

Se calculó el incremento relativo de PRL:  $(\text{Valor máximo de PRL} - \text{Valor basal PRL}) \times 100 / \text{Valor basal PRL}$ . El incremento en los niveles de TSH se calculó como  $(\text{Valor máximo de TSH} - \text{Valor basal TSH})$ . Mediante curvas ROC se calculó el área bajo la curva (AUC) y se estableció el punto de corte más adecuado para cada parámetro.

**Resultados:** El AUC de elevación de prolactina fue de 0.9505 para la detección de prolactinoma. El punto de corte óptimo fue de un aumento del 223% (sensibilidad del 100% y especificidad del 89%). Así pues, la realización del test de metoclopramida hubiera permitido evitar pruebas de imagen en el 65 % de los pacientes. En aquellos con aumentos menores de PRL, un 81% presentaba imágenes compatibles con prolactinomas (16 microadenomas y 2 macroadenomas).

El punto de corte calculado para el aumento de TSH fue de 1,4  $\mu\text{UI/mL}$ , con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 87% del microprolactinoma. Se observó una mayor presencia de microprolactinomas en los pacientes con aumento de TSH > 1,4  $\mu\text{U/mL}$ . Sin embargo, no hubo diferencias significativas respecto a la de macroprolactinoma.

Tabla 1. Clasificación de pacientes según los incrementos de prolactina (PRL) y tirotrópina (TSH). Se indican entre paréntesis los hallazgos en las pruebas de imagen. m: microprolactinoma, M: macroprolactinoma.

		Aumento TSH > 1,4 $\mu\text{U/mL}$		
		NO	SÍ	Total
Aumento PRL > 223%	NO	5 (3m+ 1M)	17 (13m+1M)	22
	SÍ	38	3	41
	Total	43	20	63

**Conclusiones:** Tras la estimulación con metoclopramida un incremento de prolactina superior a 223% permite descartar prolactinomas sin necesidad de pruebas de imagen en pacientes con hiperprolactinemia. Aquellos que no lo superan tienen alta probabilidad de tener un prolactinoma. Sin embargo, aunque el aumento de TSH sugiere la presencia microprolactinoma, no descarta un posible macroprolactinoma.

#### Bibliografía:

- Rodier C et al. Metoclopramide Test in Hyperprolactinemic Women With Polycystic Ovarian Syndrome: Old Wine Into New Bottles? *Front Endocrinol* 2022. 13: 832361
- Pinto, L P et al. The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 2003. 59(5): 580-4.

## 254

### UTILIDAD CLÍNICA DE LA MEDIDA DE COPEPTINA BASAL EN EL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON LITIO

M. Echeverría Urroz, A. Garrido Chercoles, M.J. Izquierdo Vicente, P. Pascual Usandizaga, C. Lallave Hernández, B. Nafría Jiménez, D. Álvarez Nistal, M.H. Redín Sarasola.

*Hospital Donostia, San Sebastián.*

**Introducción:** El litio es el fármaco de elección en el trastorno bipolar y episodios maníaco-depresivos siendo ampliamente utilizado en la actualidad. En tratamiento crónico, puede acumularse en las células tubulares distales, originando Diabetes Insípida Nefrónica (DIN). La causa es la resistencia a Vasopresina (AVP), probablemente debida a la inhibición de la síntesis de la acuaporina II y de su unión a la membrana citoplasmática de las células principales del túbulo colector.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una paciente de 69 años en tratamiento crónico con litio desde hace más de 10 años con ajuste de dosis según evolución clínica. Hace tres años inició seguimiento por el Servicio de Endocrinología por poliuria leve, con los siguientes resultados analíticos: Diuresis 24H: 3000 mL (500-2500 mL); Srm-Sodio: 143 mEq/L (135-145 mEq/L); Srm-Osmolalidad calculada: 299 mOsm/Kg (275 -301 mOsm/Kg); dUri-Osmolalidad calculada: 206 mOsm/kg (50-1200 mOsm/Kg). Tras restricción hídrica de unas 8 horas la Uri-osmolalidad fue de 581 mOsm/kg. En los seguimientos analíticos periódicos se han observado variaciones de las pruebas anteriores en los siguientes rangos: Diuresis de 24 horas (2800-300 mL); Srm-Sodio (142-145 mEq/L), Srm-Osmolalidad (285-306 mOsm/Kg); dUri-Osmolalidad (160-229 mOsm/Kg). Se excluyeron otras causas de poliuria tales como insuficiencia renal, Diabetes Mellitus e hipercalcemia. En enero de 2023 se incluyó en el seguimiento la determinación de Srm-Copeptina cuyo resultado fue de 36.1 pmol/L (VR: 1-14 pmol/L).

**Discusión del caso:** La DIN es una patología caracterizada por una reducida capacidad del riñón para concentrar la orina, causando: poliuria, polidipsia, osmolaridad urinaria disminuida y osmolaridad sérica aumentada.

La incidencia de aproximadamente un 20 % de DIN en pacientes en tratamiento crónico con Litio obliga a incluir en el seguimiento pruebas diagnósticas para confirmarla o excluirla. Una vez descartadas causas secundarias de poliuria, se utilizan test indirectos para medir la acción de la AVP tales como electrolitos u osmolalidad en suero u orina acompañados en algunos casos por test de provocación.

En este paciente, cuando aparecen los primeros signos de poliuria el Servicio de Endocrinología inicia el seguimiento obteniendo unos resultados de test indirectos *border line*, incluido un resultado de Uri-Osmolalidad inferior a 700 mOsm/Kg tras restricción hídrica, por lo que no se puede descartar DIN. Durante el seguimiento los resultados se mantienen en torno a los valores de decisión clínica. La incorporación de la copeptina al seguimiento proporcionó un valor de 36.1 pmol/L, claramente superior al punto de corte establecido para el diagnóstico de DIN (21.4 pmol/L; especificidad: 100%).

En estos momentos la situación clínica del paciente es compatible con una DIN parcial. La inclusión de copeptina, además de las pruebas indirectas, facilitaría su seguimiento.

Al ser la coceptina una determinación frecuente en los laboratorios de referencia de un Área Sanitaria, se podría plantear su inclusión en los seguimientos de pacientes en tratamientos crónicos con litio cuando aparecen signos de poliuria, con el fin de acumular evidencia clínica sobre las ventajas de su utilización.

#### Bibliografía:

- Nandoshvili E, Hyer S, Johri N. Partial nephrogenic diabetes insipidus associated with lithium therapy. *BMJ Case Rep.* 2019 Sep 6;12(9):e231093. doi: 10.1136/bcr-2019-231093. Corrected and republished in: *Drug Ther Bull.* 2020 Mar;58(3):45-47. PMID: 31494590; PMCID: PMC6731909.
- Tabibzadeh, N., Vidal-Petiot, E., Cheddani, L., Haymann, J. P., Lefevre, G., Etain, B., Bellivier, F., Marlinge, E., Delavest, M., Vrtovsniak, F., & Flamant, M. (2022). Chronic Lithium Therapy and Urine-Concentrating Ability in Individuals With Bipolar Disorder: Association Between Daily Dose and Resistance to Vasopressin and Polyuria. *Kidney International Reports*, 7(7), 1557–1564. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.008>

## 255

### UTILIDAD DE LA MEDIDA DE COCEPTINA SÉRICA DESPUÉS DE LA ESTIMULACIÓN CON ARGININA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME POLIÚRICO-POLIDÍPSICO

M. Giralt Arnaiz, N. Díaz Troyano, C. Sanz Gea, I. Allué Espejo, L. Rodríguez Gimenez, M. Benito Jimenez, R. Ferrer Costa, B.L. Biagetti Biagetti.

*Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.*

**Introducción:** El algoritmo diagnóstico del síndrome poliúrico-polidíptico desarrollado por la Dra. Christ-Crain propone como biomarcador la coceptina (marcador indirecto de la vasopresina), presenta una eficiencia diagnóstica del 93% (1) y permite prescindir del laborioso test de restricción hídrica, *gold standard* para el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida (DI) y la polidipsia primaria (PP) a pesar de su limitada eficiencia diagnóstica (70%). El test de restricción hídrica requiere la hospitalización del paciente, mientras que el test funcional basado en coceptina se realiza de forma ambulatoria.

Las concentraciones de coceptina a los 60 minutos después de administrar arginina permiten diferenciar los pacientes con DI central (DIC) de los pacientes con PP. La DI nefrogénica (DIN) se diagnostica con concentraciones basales de coceptina >21,4 pmol/L.

**Objetivos:** Verificar el valor discriminante de 3,8 pmol/L de coceptina sérica a los 60 minutos después de administrar 0,5 g de arginina/Kg de peso corporal para el diagnóstico diferencial de la DIC y PP.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas de los test funcionales de coceptina estimulados con arginina (0,5 g de arginina/Kg de peso corporal) realizados en nuestro centro.

Los sujetos incluidos eran pacientes adultos con poliuria (>40-50 mL/kg/día) y orina hipotónica (osmolalidad urinaria <100 mOsm/Kg) en los que ya se había descartado una DIN. El diagnóstico definitivo se realizó en base a datos del paciente, historia familiar y datos clínicos, mediante

la realización de una resonancia magnética nuclear de la hipófisis en los casos compatibles con DIC y teniendo en cuenta los resultados del test funcional a estudio.

Las concentraciones de coceptina sérica se midieron con un ensayo de inmunofluorescencia automatizado (BRAHMS KRYPTOR™, *ThermoFisher Scientific*).

**Resultados:** Desde el año 2020, se realizaron en nuestro centro 15 test funcionales. La media de edad de los pacientes fue de 42 años (rango 20–77 años) y 10 (66,7%) fueron realizados en mujeres.

En dos pacientes, el valor basal de coceptina fue superior al valor discriminante estudiado (6,4 y 7,6 pmol/L) y ambos doblaron las concentraciones de coceptina después de administrar arginina (14,8 y 17,3 pmol/L, respectivamente), sugiriendo una PP en ambos casos.

Del resto de test, 10 fueron diagnósticos de DIC por presentar concentraciones de coceptina a los 60 min <3,8 pmol/L (media 2,4 pmol/L, rango 0,9–3,6 pmol/L); y 3 test se clasificaron como PP por obtener un valor de coceptina ≥3,8 pmol/L (media 6,4 pmol/L, rango 5,9–7,1 pmol/L).

Utilizando este valor discriminante, los resultados de coceptina obtenidos con el test funcional eran concordantes con la clínica del paciente.

**Conclusión:** La estimulación de la secreción de coceptina con arginina presenta una elevada precisión diagnóstica y es un test sencillo y bien tolerado por el paciente en comparación con el clásico test de la sed (2) o la estimulación de coceptina con solución hipertónica (3).

A pesar del limitado número de pacientes de nuestra cohorte, creemos que el valor discriminante de 3,8 pmol/L de coceptina a los 60 min es adecuado para el diagnóstico diferencial de la DIC y PP.

#### Bibliografía:

1. B. Winzeler *et al.*, "Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study." *Lancet*, vol. 394, no. 10198, pp. 587–595, 2019.
2. Miller M *et al.*, "Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion". *Ann Intern Med.* 1970;73(5):721-729.
3. M. Christ-Crain *et al.*, "New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 181, no. 1, pp. R11–R21, 2019.

## 256

### UTILIDAD DEL CORTISOL SALIVAL POST ACTH COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN LA INSUFICIENCIA ADRENAL

M. López García, J. Olivas García, C.D.J. Rojas Gómez, M.E. Torregrosa Quesada, M.V. González Bueno, J. Francés Ferré, M.C. Bernal Soriano, R. Alfayate Guerra.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** La insuficiencia adrenal (IA) se define como un déficit de actividad de la glándula suprarrenal, que cursa con bajos niveles de glucocorticoides y, en ocasiones, también de mineralocorticoides y andrógenos adrenales. Los síntomas clínicos dependen del grado de afectación y del tipo de déficit hormonal.

Es una entidad poco frecuente, pero que requiere un diagnóstico y manejo temprano debido a su potencial mortalidad. La prueba dinámica de diagnóstico más



frecuente es la medición de cortisol sérico post estimulación con análogo sintético de ACTH (tetracosáctide, Synacthen®)

Recientemente, se ha planteado el uso del cortisol salival tras estimulación con ACTH como prueba no invasiva para diagnóstico de IA.

**Objetivos:** Evaluar la correlación entre niveles de cortisol salival y sérico post estimulación con ACTH.

Proponer un punto de corte óptimo para cortisol en saliva en el diagnóstico de IA.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo en el que se recogieron muestras de suero y saliva basales, a los 30 y 60 minutos, de 33 pacientes derivados por Endocrinología para estudio de IA, a los que se les realizó el test con 1 µg de ACTH intravenosa, en un periodo desde octubre del 2021 a marzo del 2023.

Se consideró como IA la obtención de niveles inferiores a 18 µg/dL en el pico de cortisol sérico post estimulación de acuerdo con las Guías Clínicas.

Para la recolección de cortisol saliva se utilizaron los recipientes Salivette® siguiendo las indicaciones del fabricante. La medida tanto del cortisol sérico como salival fue realizada en el Cobas e 411 (Roche Diagnostics) mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente.

El análisis estadístico de datos se realizó con en el programa SPSS 21.0.

**Resultados:** De los 33 pacientes, 17 (51,5%) presentaron IA. No existieron diferencias significativas por sexo ni edad en ambos grupos. Las dos principales enfermedades causantes de sospecha de IA fueron neoplasias en tratamiento (n=11; 33,3%) y adenomas suprarrenales tratados (n=6; 18,2%)

Los niveles de cortisol basales y post estimulación en ambos tipos de muestras pueden verse en la siguiente tabla:

Tiempo	Basal		Pico	
	Sérico	Salival	Sérico	Salival
<b>Cortisol (µg/dL)</b>				
<b>Total</b>	10,3 (6,7-12,8)	0,25 (0,19-0,36)	17,2 (12,7-21,0)	0,70 (0,33-1,40)
<b>No IA</b>	12,2 (9,2-16,3)	0,28 (0,21-0,55)	21,0 (18,2-24,2)	1,26 (0,80-1,62)
<b>IA</b>	8,2 (2,4-11,1)	0,21 (0,80-0,26)	13,0 (7,4-16,0)	0,37 (0,14-0,56)

Los niveles de cortisol sérico y salival correlacionaron positivamente, tanto basales ( $r=0,852$ ,  $p<0,001$ ) como en niveles máximos post ACTH ( $r=0,867$ ,  $p<0,001$ ).

El punto de corte para cortisol salival post ACTH propuesto en base a los resultados obtenidos fue de 0,47 µg/dL para una sensibilidad del 100%, una especificidad del 77% y una AUC de 0,91 en el diagnóstico de IA.

**Conclusión:** Se obtiene buena correlación entre los valores de cortisol sérico y salival en el test de ACTH y se propone un punto de corte preliminar de 0,47 µg/dL para cortisol salival de alta sensibilidad y especificidad, que de confirmarse en estudios posteriores, podría plantear su uso en el diagnóstico de IA como prueba no invasiva.

#### Bibliografía:

- Ceccato F et al. Low-dose short synacthen test with salivary cortisol in patients with suspected central adrenal insufficiency. *Endocr Connect.* 2021;10(9):1189-1199.
- Kim YJ et al. Stimulated Salivary Cortisol as a Noninvasive Diagnostic Tool for Adrenal Insufficiency.

*Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(3):628-635.

- Stefan R. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 364–389.

## 257

### UTILIDAD DEL TEST DE AYUNO PARA FILIAR PACIENTES NO DIABÉTICOS CON HIPOGLUCEMIAS SINTOMÁTICAS

E. Jaray Moncunill, J. Sanders Vegara, C. Alberdi García Del Castillo, E. Astobieta Madariaga, M.I. Enguita Del Toro, M.D. Martínez Gago, V. García Moreira.

*Hospital de Cabueñes, Gijón.*

**Introducción:** El Test de Ayuno es una prueba funcional endocrinológica útil para descartar Insulinoma y filiar episodios hipoglucémicos sintomáticos en pacientes no diabéticos.

Permite reproducir de forma controlada la situación de hipoglucemia, estudiar Insulina, Péptido C, Proinsulina y b-Hidroxibutirato en determinados tiempos durante 72h de ayuno y establecer un diagnóstico.

#### Objetivos:

- Analizar todos los Test de Ayuno realizados en nuestro hospital durante el 2022.
- Comprobar que se realiza un adecuado registro del proceso que permita asegurar la trazabilidad.
- Confirmar que el Clínico establece un diagnóstico con los resultados obtenidos.

**Material y métodos:** En nuestro hospital se protocolizó y diseñó una hoja de registro específica con la que conseguimos una mejor trazabilidad y minimizamos los errores durante todo el proceso del test.

El registro incluye las fases del test funcional y los distintos parámetros que se evalúan:

- Determinación inicial a las 6h de ayuno: glucemia, función renal, función hepática, ACTH, cortisol, función tiroidea, IGF-1, anticuerpos anti-insulina, antidiabéticos orales.
- Glucemias seriadas cada 6h durante 72h.
- Si glucemia < 60mg/dl se determinarían cada 2h insulina, péptido C, proinsulina y b-Hidroxibutirato.

Finaliza el test pasadas 72h o si glucemias 45-55mg/dl sintomáticas o glucemias < 45mg/dl.

La prueba final incluye el Test de Glucagón: determinación de glucemia a los 10min, 20min y 30min tras administración de 1mg de glucagón endovenoso.

Se analiza el informe final y se verifica que el Clínico pudo establecer un diagnóstico final que justificara los episodios de hipoglucemia sintomática.

**Resultados:** La revisión y análisis de los Test de Ayuno realizados durante el 2022 en nuestro hospital llevó a los siguientes diagnósticos finales:

- Paciente 1: Abandonó el test voluntariamente antes de finalizarlo.
- Paciente 2: Varón 43 años, sin antecedentes de interés.
- Diagnóstico: Hipoglucemias reactivas a ingesta de alimentos.
- La dieta con hidratos de carbono complejos minimizó

los episodios hipoglucémicos sintomáticos.

- **Paciente 3:** Mujer 56 años, insuficiencia suprarrenal y déficit de GH descartados.
- Diagnóstico: Hiperinsulinismo asociado a hipertiroidismo subclínico.
- **Paciente 4:** Varón 72 años, antecedentes de pancreatitis agudas y dieta sin grasas.
- Diagnóstico: Hiperinsulinismo endógeno con anticuerpos anti-insulina positivos.
- **Paciente 5:** Varón 37 años, antecedentes familiares de Diabetes Mellitus 2.
- No se objetivaron hipoglucemias durante el test.
- Diagnóstico: cuadros sincopales ortostáticos.
- **Paciente 6:** Mujer 41 años.
- Diagnóstico: Hiperinsulinismo con hipocortisolismo relacionado con el consumo crónico de opioides.

**Conclusiones:** Se confirma que la existencia de un protocolo claro y una hoja de registro específica permite hacer un buen seguimiento de los tiempos y parámetros determinados en cada una de ellos.

Se asegura la trazabilidad a pesar de que el proceso implica distintos turnos de personal.

Aunque es una prueba incómoda para el paciente, de todos los test programados en el 2022 sólo el 15% abandonó antes de finalizarlo.

En el resto de casos se consiguió establecer un diagnóstico compatible.

El test de ayuno es la prueba gold standard para el diagnóstico de Insulinoma, sin embargo, existen múltiples causas de hipoglucemia por lo que es importante hacer un buen diagnóstico diferencial.

#### Bibliografía:

- Vella A. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Determining the etiology. Up to Date <<https://www.uptodate.com>> (12 de mayo 2023).
- Cryer, PE. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocr. Metab 2009; 94:709-728.

## 258

### VERIFICACIÓN DE UN INMUNOENSAYO ELECTROQUIMIOLUMINISCENTE ULTRASENSIBLE (ECLIA) PARA LA MEDICIÓN DE CORTISOL LIBRE EN SALIVA

S. Rubio Lanchas, L. Mayán Santos, S. Herrero Castellano, W. Trapiello Fernández, M.D. Calvo Nieves, M.I. Vidriales Vicente, A. Tolosa Antolín, M. García Sánchez.

Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

**Introducción:** La medición del cortisol salival ha ganado popularidad en los últimos años debido a sus ventajas sobre las determinaciones clásicas en suero y orina. Además, el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada en los laboratorios clínicos para la obtención de datos clínicos.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue verificar la técnica de cortisol salivar por ECLIA siguiendo las recomendaciones de verificación y validación de los procedimientos analíticos en los laboratorios clínicos de la SEQC.

**Material y método:** Para el estudio de validación se usó el control PreciControl Cortisol Saliva (PC CS1 y PC CS2, bajo

y alto respectivamente) proporcionados por la casa comercial Roche® y se analizaron en el Cobas® 8000. Para el estudio de repetitibilidad (CVr) se procesaron ambos controles 30 veces el mismo día. Para el estudio de precisión interensayo (CVi) se procesaron control alto y bajo durante 35 días.. La exactitud se valoró mediante el Intervalo de Confianza (I.C) de las muestras durante los 35 días. La linealidad se calculó tomando un control alto y haciendo diluciones por duplicado se calculó la pendiente y la regresión lineal. Así mismo se determinó el límite de detección y cuantificación (LoD, LoQ) mediante la determinación de un blanco, agua destilada, durante 35 días.

#### Resultados:

Valores intradía:

	Controles bajos	Controles altos
Valor real	0.42 µg/dL	1.14 µg/dL
Valor medio medido	0.41 µg/dL	1.15 µg/dL
CVr	0.02	0.02

Valores globales:

	Controles bajos	Controles altos
Valor real	0.42 µg/dL	1.14 µg/dL
Valor medio medido	0.42 µg/dL	1.14 µg/dL
CVi	0.37	0.03
IC (95%)	0.42-0.42	1.13-1.14

Valores de linealidad:

Pendiente	0.13 µg/dL
Coefficiente de correlación (R <sup>2</sup> )	0.99

Valores del blanco:

LoD	0.05 µg/dL
LoQ	0.11 µg/dL

La evaluación de desempeño del método para la determinación de cortisol en saliva cumplió con las especificaciones de precisión (repetitibilidad y precisión intermedia) y exactitud, asegurando la calidad de los resultados. El estudio de linealidad mostró buenos resultados en concentraciones por debajo de 1.14 µg/dL. Además, la verificación del LoD y LoQ aseguró una adecuada exactitud de los resultados en la zona baja de medición del ensayo.

**Conclusiones:** El inmunoensayo electroquimioluminisciente ultrasensible (ECLIA) es una técnica específica y selectiva para la determinación del cortisol salival. La verificación de la técnica siguiendo las recomendaciones de la SEQC garantiza la calidad de los resultados y su aplicabilidad.

#### Bibliografía:

- Comisión de Acreditación de Laboratorios de la Sociedad Española de Química Clínica (2019). Verificación y validación de los procesos analíticos en los laboratorios clínicos. Recomendación. SEQC.

259

## VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ANDROSTENDIONA, TESTOSTERONA Y 17-HIDROXIPROGESTERONA EN SUERO POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN

J. Faneca, I. Martínez, A. Escalante, A. Fabregat, J.L. Bedini, X. Filella, M. Morales-Ruiz, G. Casals.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** La cuantificación de esteroides en suero es esencial para el manejo de un amplio grupo de situaciones clínicas. Aunque actualmente los métodos de inmunoanálisis (IAs) son los más ampliamente utilizados, pueden presentar limitaciones en la especificidad analítica. En este sentido, la espectrometría de masas se considera el patrón de oro para el análisis de esteroides en suero y es recomendada de forma creciente en diversas guías clínicas.

**Objetivos:** Validación de un procedimiento de medida basado en cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC-MS) para el análisis de androstendiona (A), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y testosterona (T) en suero.

**Material y método:** El método evaluado se basó en el kit *MassChrom@Steroids* (Chromsystems). Las determinaciones se realizaron con un instrumento de cromatografía líquida micro-LC acoplada a un espectrómetro de masas de alta resolución (Orbitrap Exploris™120, Thermo Fisher Scientific™) siendo necesario optimizar las condiciones cromatográficas y de adquisición del espectrómetro de masas, incluyendo el uso de una columna cromatográfica distinta a la del kit (HALO 90 Å C18, 2.7 µm, 0.3x100 mm; Advanced Materials Technology).

Se evaluó la linealidad, exactitud y precisión intradía e interdía. Adicionalmente, se realizó una comparación de muestras séricas con los kits de radioinmunoanálisis (RIA) de DIAsource (A, 17-OHP) y el IA quimioluminiscente (CLIA) de cobas®e801, Roche Diagnostics (T).

**Resultados:** Las muestras (500 µL) se extrajeron siguiendo el protocolo del kit que incluye microcolumnas de extracción en fase sólida. Las condiciones cromatográficas optimizadas consistieron en un flujo de 10 µL/min durante 16 min con el siguiente gradiente: 30%B el primer minuto, de 30% a 99%B en los minutos 1 al 11,5, mantenimiento 99%B durante 1 min y descenso al 30%B en 0,1 min. La temperatura de la columna se ajustó a 35°C y el volumen de inyección fue de 3 µL. Se monitorizaron los siguientes iones para la cuantificación: A(m/z 287,2006), A-d3(m/z 290,2106), 17-OHP(m/z 331,2268>109,0647), 17-OHP-d3(m/z 334,2368>112,0748), T(m/z 289,2162>97,0647) y T-d3(m/z 292,2263>97,0647).

Se observó una buena linealidad ( $R^2 > 0,99$ ) de las curvas de calibración, cumpliendo los requisitos de imprecisión e inexactitud ( $\leq 20\%$  para el calibrador con menor concentración y  $\leq 15\%$  para el resto de calibradores). Los valores de inexactitud e imprecisión interensayo de los controles de calidad también cumplieron con el requisito de validación ( $\leq 15\%$ ). La imprecisión intraensayo en muestras séricas fue también  $\leq 15\%$ . La comparación de muestras (tabla 1) mostró resultados aproximadamente del doble para los RIAs de A y 17-OHP en comparación con LC-MS, con mejor correlación para 17-OHP que A. Los resultados de T del CLIA correlacionaron mejor a concentraciones  $\geq 100$  ng/dL.

**Conclusión:** Se ha validado un método analítico LC-MS que permite la cuantificación simultánea de A, 17-OHP y T. La comparación con los IAs evaluados muestra un grado de concordancia variable.

### Bibliografía:

- European Medicines Agency. (2019). ICH guideline M10 on bioanalytical method validation. *Sci Med Health*, 44(March), 57.
- Kushnir, M. M., Rockwood, A. L., Roberts, W. L., Pattison, E. G., Owen, W. E., Bunker, A. M., & Meikle, A. W. (2006). Development and performance evaluation of a tandem mass spectrometry assay for 4 adrenal steroids. *Clinical chemistry*, 52(8), 1559-1567.

260

## VALORACIÓN DEL BIOMARCADOR SHBG EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

R. Sansano Galiano<sup>1</sup>, I. Cebreiros López<sup>1</sup>, B. Ramos Molina<sup>2</sup>, A.J. Ruiz Alcaraz<sup>3</sup>, F. Guzmán Aroca<sup>1</sup>, M.D. Frutos Bernal<sup>1</sup>, C. Guirao Blázquez<sup>1</sup>, J.A. Noguera Velasco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; <sup>2</sup>Instituto Murciano de Investigación Biomédica, Murcia; <sup>3</sup>Universidad de Murcia, Murcia.

**Introducción:** La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica, causada por la acumulación de grasa en el hígado. Representa un importante factor de riesgo de cirrosis y trasplante hepático, con manifestaciones también renales y cardíacas. Para evitarlo, muchas veces es necesario recurrir a cirugía bariátrica.

La principal herramienta para la detección de EHGNA es la biopsia hepática, que es invasiva y costosa, lo que explica el creciente interés en el estudio de biomarcadores séricos para cribar los pacientes de riesgo.

Magnitud	Intervalo (LC-MS)	Métodos	n	Passing-Bablok	r	Sesgo
A	38-522,3ng/dL	LC-MS vs.RIA	64	$y=0,55[0,47-0,65]x+11,38[-11,10-28,73]$	0,74	-132[-162-(-103)]
17-OHP	0,21-24,5ng/mL	LC-MS vs.RIA	29	$y=0,61[0,53-0,74]x-0,29[-0,50-(-0,13)]$	0,98	-1,82[-2,91-(-0,73)]
T	1,3-1411,7ng/dL	LC-MS vs.CLIA	58	$y=1,05[0,96-1,16]x+9,34[4,12-13,23]$	0,97	13,4[-8,75-35,5]
T	<100ng/dL	LC-MS vs.CLIA	41	$y=1,15[0,85-1,46]x+6,42[-2,43-15,72]$	0,60	13,4[-8,75-35,5]
T	$\geq 100$ ng/dL	LC-MS vs.CLIA	17	$y=0,97[0,84-1,34]x+31,95[-190,67-93,57]$	0,92	12,8[-9,04-34,5]

Tabla1. Resultados de la comparación de los métodos. (Comunicación 259)

La *Sex hormone-binding globulin* (SHBG) es una glucoproteína formada por un homodímero de 95 kDa que une andrógenos y estrógenos, siendo sintetizada y liberada al torrente sanguíneo por los hepatocitos.

Se ha demostrado que existe diferencia entre los niveles de SHBG entre sexos[1], presentando concentraciones disminuidas en condiciones de inflamación. Ha sido relacionada con la presencia de síndrome metabólico, resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico hepático[2], motivos por los cuales se ha sugerido su asociación con la EHGNA, con resultados prometedores en recientes estudios[3].

El objetivo de este trabajo es evaluar si existen diferencias entre los valores de SHBG séricos en una población de pacientes obesos con diferentes grados de EHGNA y si éstos mejoran tras la cirugía bariátrica. Para eso se determinarán los niveles de éste antes [SHBG-0] y tras 6 meses de la cirugía [SHBG-6].

**Pacientes y métodos:** La población de estudio consistió en 78 mujeres con obesidad mórbida y sospecha de EHGNA, sometidas a cirugía bariátrica.

El diagnóstico de la enfermedad se realizó por medio de una biopsia por el servicio de Anatomía Patológica.

Los datos clínicos y las muestras de sangre se recogieron el día previo a la intervención y las revisiones tras 6 meses. Los niveles séricos de SHBG fueron obtenidos con un analizador Cobas e801, mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia.

Los cálculos estadísticos fueron realizados con el programa SPSS v17.0.2.

**Resultados:** Las 78 pacientes fueron divididas en dos grupos según diagnóstico.

- G1: sin evidencias histológicas (n=29, 44±11 años)
- G2: signos histológicos de EHGNA (esteatosis/esteatohepatitis) (n=49, 47±11 años)

Los resultados se resumen en la tabla:

	G1	G2	p (Mann-Whitney)
[SHBG-0] (nmol/L)	44.5 [34.0 – 54.7]	38.7 [25.4 – 42.2]	<b>0.002*</b>
[SHBG-6] (nmol/L)	110.0 [62.2 – 154.0]	91.1 [62.6 – 136.0]	<b>&lt;0.001*</b>
p (rango-Wilcoxon)	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	

Tabla 1. Resultados SHBG.

Se encontró un aumento significativo de SHBG en ambos grupos tras la cirugía bariátrica. También diferencias significativas entre los dos grupos, tanto antes como después de la cirugía, con valores de SHBG superiores en el grupo sin patología histológica.

**Conclusiones:** La diferencia de SHBG entre los grupos indica que éste disminuye por la presencia de EHGNA, independientemente de si el paciente es sometido a cirugía bariátrica.

El aumento de SHBG en ambos grupos tras la cirugía indica que es un tratamiento efectivo en la EHGNA, el síndrome metabólico y la obesidad.

Finalmente, concluimos que el SHBG se postula como un potencial marcador de presencia y progresión de la EHGNA y de inflamación hepática.

#### Bibliografía:

- [1] Lecomte P, Lecureuil N, Lecureuil M, Lemonnier Y,

Mariotte N, Valat C, Garrigue MA. Sex differences in the control of sex-hormone-binding globulin in the elderly: role of insulin-like growth factor-I and insulin. *Eur J Endocrinol.* 1998 Aug;139(2):178-83.

[2] Goldštajn MŠ, Toljan K, Grgić F, Jurković I, Baldani DP. Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) as a Marker of Clinical Disorders. *Coll Antropol.* 2016 Sep;40(3):211-8.

[3] Di Stasi V, Maseroli E, Rastrelli G, Scavello I, Cipriani S, Todisco T, Marchiani S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F, Maggi M, Vignozzi L. SHBG as a Marker of NAFLD and Metabolic Impairments in Women Referred for Oligomenorrhea and/or Hirsutism and in Women With Sexual Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 29;12:641446.

## 261

### VALORES DE REFERENCIA DE CORTISOL EN ORINA DE 24 HORAS POR INMUNOENSAYO

S. Sánchez Asís, M. Santés Bertó, M.I. Vázquez Tavera, A. Rubio Alaejos, B. García García, J.A. Delgado Rodríguez, M.I. Pastor García, A. Barceló Bennasar.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** El cortisol es una hormona esteroidea producida por la glándula suprarrenal que participa en diferentes funciones del organismo, como el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas. Su determinación es importante para el diagnóstico de diferentes enfermedades, tanto por exceso (síndrome de Cushing, tumores en la glándula suprarrenal, tumores hipofisarios) como por defecto (enfermedad de Addison). Por ello, es crucial que el laboratorio clínico tenga unos valores de referencia (VR) bien establecidos para el mismo.

**Objetivos:** Obtención de valores de referencia propios para el cortisol en orina de 24 horas medido por inmunoensayo.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo entre agosto de 2022 y mayo de 2023 en el que se determinaron las concentraciones de cortisol en orina de 24 horas mediante inmunoensayo (Alinity i, Abbott, USA) de 248 pacientes (127 mujeres y 121 hombres).

Se excluyeron los pacientes con enfermedad o insuficiencia renal, obesidad, embarazo, alcoholismo, depresión, diabetes mellitus, hipertensión arterial, potasio en sangre disminuido, mieloma múltiple, pacientes procedentes de UCI y pacientes con administración de fármacos que intervienen en la función corticoide.

La normalidad de la distribución de los datos se estudió mediante el test Kolmogorov-Smirnov, los outliers se eliminaron mediante boxplot. El estudio de particiones se llevó a cabo utilizando el test estadístico U de Mann-Whitney con una significación estadística  $p < 0,05$ . Se determinó el límite de decisión (LD) mediante el cálculo del percentil 97,5.

**Resultados:** La distribución de los datos de cortisol en orina de 24 horas fue no normal. El estadístico U de Mann-Whitney señaló la necesidad de agrupar los datos por sexos ( $p = 0,002$ ).

Los límites de decisión obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

VR comerciales		LD estimado		
Sexo	Todos los sexos	Sexo	Mujeres	Hombres
Edad	Todas las edades	Edad	Todas las edades	
VR	4,3-176 ug/24h	LD (percentil 97,5)	59 ug/24h	86,6 ug/24h

**Conclusión:** El LD obtenido para el cortisol en orina de 24 horas en nuestra población resultó ser significativamente menor que los VR proporcionados por la casa comercial, lo que supone un posible infradiagnóstico de nuevos casos de síndrome de Cushing o recidivas de la enfermedad, así como arrojar resultados contradictorios en el diagnóstico de la misma. Además, destaca la necesidad de la distinción por sexos, lo que actualmente no se realiza en la mayoría de técnicas para la detección de este analito. Por ello, es necesario que cada laboratorio establezca sus propios VR teniendo en cuenta tanto sus técnicas como su población de referencia, especialmente en ensayos menos sensibles como es el caso de los inmunoensayos.

#### Bibliografía:

- Deutschbein T et al., Measurement of Urinary Free Cortisol by Current Immunoassays: Need for Sex-dependent Reference Ranges to Define Hypercortisolism, *Horm Metab Res* 2011; 43: 714–719

## 262

### VERIFICACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA DE IGF-1 E IGFBP-3

N.C. Tirado Uyuni, A. Cano Rodríguez, N. Gonzales Pereira, L.J. Morales Garcia, M.S. Pacheco Delgado, C. Sanchez Hernandez, J. Granado León.

*Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.*

**Introducción:** El factor de crecimiento insulina like (IGF-1) y su proteína transportadora IGFBP-3 median la acción endocrina de la hormona del crecimiento (GH). Tanto IGF-1 como IGFBP-3 son marcadores empleados en el diagnóstico y seguimiento del déficit o exceso de GH.

Existen variaciones en los niveles de ambos marcadores en función de la edad y sexo. Por ello es importante establecer valores de referencia en función de la población representativa del lugar donde se emplean.

**Objetivos:** Verificación de los valores de referencia de IGF-1 e IGFBP-3 proporcionados por el fabricante.

**Material y Métodos:** Se recogieron 80 muestras de adultos, 41 hombres y 39 mujeres, entre 20 y 65 años donantes de sangre, tras consentimiento informado de su uso para proyectos de investigación, y se almacenaron a -80°C.

El analizador empleado para determinar IGF-1 e IGFBP-3 fue MAGLUMI (Snibe®), mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich. Los rangos establecidos por el fabricante para la población a estudiar fueron 30-350 ng/mL para IGF1 con un coeficiente de variación de 7,41% y de 3,34-6,43 µg/mL para IGFBP-3 con un coeficiente de variación de 5,34%.

El análisis estadístico se hizo con Medcalc según la guía CLSI EP28-A3C, *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline* 3rd ed., CLSI, 2010.

**Resultados:** El análisis de varianzas de IGF1 e IGFBP-3 muestra diferencias significativas en función de la edad ( $P < 0,05$ ). En función del sexo se obtienen diferencias significativas en los valores de IGF1 ( $P < 0,05$ ), pero no en IGFBP3 ( $P > 0,05$ ).

	IGF-1		IGFBP-3	
	Rangos fabricante (ng/mL)	Rangos estudiados (ng/mL)	Rangos fabricante (µg/mL)	Rangos estudiados (µg/mL)
<b>Mínimo</b>	30	M: 77,33 H: 69,63	3,34	M: 2,645 H: 2,728
<b>Máximo</b>	350	M: 305,90 H: 219,20	6,43	M: 5,607 H: 5,601
<b>Mediana</b>	M: 137,20 H: 111,20		M: 4,08 H: 3,78	
<b>Rango intercuartilico</b>	M: 76,09 H: 43,04		M: 1,41 H: 0,73	

Según la guía CLSI C28-A2 un 10% de muestras fuera de los valores de referencia establecidos hace necesaria la verificación de los mismos.

En los resultados de IGFBP-3 obtenemos un 15% de muestras fuera de los valores de referencia evaluados.

En cuanto a IGF-1 todos los resultados se encuentran dentro del rango del fabricante (30-350 ng/mL). Sin embargo, observamos que el percentil 75 tiene un valor de 155,15 lo que evidencia que los valores de referencia de nuestra población son más acotados que los establecidos.

**Conclusiones:** El 15% de los valores de IGFBP-3 fuera de rango (superior al 10% establecido en la guía) pone de manifiesto la necesidad de establecer valores de referencia en nuestra población.

Se amplía el estudio a IGF-1 ya que, aunque los resultados están dentro de los valores de referencia, observamos que los rangos actuales son muy amplios. Así mismo, al haber diferencias significativas entre hombres y mujeres, sería conveniente establecer valores de referencia en función del sexo.

#### Bibliografía:

- Friedrich N. Reference ranges of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in a general adult population: Results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Growth Hormone & IGF Research*. 2008 Jun;18(3):228–37.
- Clinical and Laboratory Standards Institute, Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline EP28-A3C, 3rd ed., CLSI, 2010.
- Brabant G. Serum Insulin-Like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study. *Hormone Research in Paediatrics*. 2003;60(2):53–60.

837

### EVALUACIÓN DEL TEST DE EJERCICIO MEDIANTE EL USO DE VIDEOJUEGOS COMO PRUEBA DE ESTIMULACIÓN DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

E. Martínez Marzo, M. Fabre Estremera, J.J. Perales Afán, M. Perán Fernández, A. Medrano Pardo, E. Del Castillo Díez, R. Tejel Puisac, L. García Zafra.

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.*

**Introducción:** La hormona del crecimiento (GH) es una hormona proteica secretada de manera pulsátil por la adenohipófisis. Su principal función fisiológica la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo, ejerciendo acciones metabólicas: favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular y permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenólisis).

Para realizar el diagnóstico de las patologías asociadas a un déficit de secreción de GH, se deben realizar pruebas de estimulación hormonal. Estas pruebas tienen ciertas limitaciones como estrés, efectos colaterales a los agentes farmacológicos (náuseas, somnolencia, hipotensión, etc.), puntos de corte según centro de realización, falta de homogeneidad ante estímulos, etc.

En nuestro centro hemos implementado una prueba basada en el ejercicio físico, debido a que es un potente estímulo de liberación de GH. Su efectividad como método diagnóstico está en debate al no estipularse con exactitud la intensidad y la calidad del ejercicio que se requiere para obtener una respuesta adecuada. La prueba de estimulación consiste en una extracción de sangre basal y otra a los 20 minutos tras la realización de pruebas físicas con videojuegos monitorizadas a través de la frecuencia cardíaca durante todo el proceso.

**Objetivos:** Evaluar la implantación y la capacidad diagnóstica de la prueba de ejercicio mediante la utilización

de videojuegos como prueba diagnóstica de déficit de GH.

**Material y método:** Estudio retrospectivo de los pacientes con prueba de estimulación de GH utilizando el test de ejercicio desde 04/2022 hasta 03/2023. Los criterios de inclusión fueron pacientes pediátricos con condiciones basales y analíticas óptimas y para la evaluación de la capacidad diagnóstica fue necesario que tuvieran diagnóstico definitivo. Se consideró una respuesta adecuada valores de GH  $>7 \mu\text{g/L}$  tras estímulo y valores con respuesta inadecuada GH  $< 5 \mu\text{g/L}$ . Las concentraciones de GH se determinaron en el analizador Immulite® 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics) con un ensayo inmunométrico-quimioluminiscente. Para el estudio de capacidad diagnóstica se comparó la prueba de ejercicios vs el diagnóstico final del paciente.

**Resultados:** Un total de 54 pacientes fueron incluidos. En 32 pacientes (59,2%) hubo una respuesta adecuada de GH. En 11 (20,4%) no hubo estímulo adecuado en la secreción de GH. En otros 11 pacientes (20,4%) los valores de GH tras la estimulación con el ejercicio se encontraron en la zona gris, entre 5 y 7  $\mu\text{g/L}$ , siendo necesaria la realización de métodos diagnósticos complementarios. En el estudio de la capacidad diagnóstica se incluyeron 18 pacientes. Los resultados fueron un 85% de sensibilidad, 80% de especificidad, 92% de valor predictivo positivo y 67% de valor predictivo negativo.

**Conclusión:** La prueba de ejercicio mediante el uso de videojuegos es una herramienta útil y de alto rendimiento diagnóstico para el estudio de secreción de GH. Además, es un método no invasivo, de fácil ejecución, económico, rápido y que mantiene a los niños entretenidos y motivados eliminando el estrés y los posibles efectos colaterales.

#### **Bibliografía:**

- Mauri M, Alfayate R. Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de hormona de crecimiento. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(4):225-9.
- Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary.* 2008; 11(2):115-20.

## MARCADORES DE INFECCIÓN

263

## AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN MONOCITARIA (MDW) COMO BIOMARCADOR PRECOZ DE SEPSIS

M.B. Sanz Pinazo, J. Borrego Jiménez, L.D. Andrés Garrido, L. Martínez Carreras, S. Martínez Martín, M.P. Benayas Bellido, C. Avivar Oyonarte.

Hospital de Poniente, El Ejido.

**Introducción:** La sepsis es una respuesta anómala del cuerpo frente a una infección. Si no se controla puede evolucionar a shock séptico, donde por cada hora de retraso en la instauración del tratamiento aumenta un 8% la mortalidad. Su diagnóstico consiste en exploración física, estudio microbiológico y estudio analítico. En este se determinan biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) y cuantificación de leucocitos. Recientemente se ha introducido la amplitud de distribución del monocito (MDW) como nuevo marcador precoz de sepsis.

**Objetivo:** Valorar la utilidad diagnóstica del MDW comparándolo con los 3 biomarcadores clásicos. Analizar cómo influye en el diagnóstico de sepsis el uso conjunto de los cuatro marcadores.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo (marzo 2023) con 400 muestras de 308 pacientes con solicitud de pruebas bioquímicas y estudio de hemograma independientemente de la sospecha clínica, midiéndose los niveles de PCR, PCT, leucocitos y MDW. La PCR se determinó en suero mediante espectrofotometría (DxC 700 AU; Beckman Coulter). La PCT también en suero, por inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich (Dxl 800; Beckman Coulter). Para los leucocitos y el MDW se analizó sangre total en tubo de hemograma, por citometría de flujo (DxH 900; Beckman Coulter).

Por un lado, se determinó la significancia estadística de los cuatro biomarcadores y la edad de los pacientes con y sin diagnóstico clínico de sepsis por la prueba U de Mann-Whitney. Mediante R Statistical Software (v4.1.2; R Core Team 2021) y SPSS versión 26 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) se comparó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y área bajo la curva (AUC) de los tres biomarcadores clásicos (PCR, PCT y leucocitos), del MDW solo y de los 4 juntos, así como las curvas AUC ROC de las dos combinaciones. Los criterios compatibles con sepsis fueron: leucocitos  $<4000$  o  $>12.000/\mu\text{L}$  (criterios SIRS: SEPSIS-2) y niveles elevados de marcadores de sepsis (PCR  $>0,5$  mg/dL y PCT  $>0,5$  ng/dL) incluyendo este nuevo biomarcador (MDW  $>21,5$ ) según los límites estandarizados del laboratorio del hospital.

**Resultados:** Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sépticos y no sépticos para los cuatro biomarcadores (ver tabla 1, con valores de mediana y rango intercuartílico). Las diferencias de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se reflejan en la tabla 2.

Tabla 1	Sepsis	No sepsis	P	AUC
Edad	68,0 [62,0;81,0]	67,0 [50,2;83,0]	0,3240	0,54
Leucocitos	12,8 [8,6;17,8]	9,1 [6,7;12,4]	0,0032	0,673
PCT	5,0 [1,7;23,0]	0,2 [0,1;0,5]	$<0,0001$	0,896
PCR	26,7 [18,6;31,7]	3,9 [1,1;13,5]	$<0,0001$	0,851
MDW	29,7 [24,7;34,3]	20,3 [18,2;23,0]	$<0,0001$	0,91

Tabla 2	3 biomarcadores	MDW	4 biomarcadores
Sensibilidad	54%	100%	54%
Especificidad	87%	63%	91%
VPP	23%	16%	29%
VPN	96%	100%	97%
AUC	0,877	0,91	0,915

**Conclusiones:** Existe relación entre el valor de MDW y el diagnóstico de sepsis. Aunque el MDW por sí solo no sirva como marcador diagnóstico dada su baja especificidad y bajo VPP, se observa una diferencia significativa al utilizar 4 criterios vs 3 ( $p=0,012$ ). Destaca el alto VPN del mismo, siendo muy útil para descartar la sepsis más que para confirmarla.

**Bibliografía:**

- Láinez Martínez, S. et al. Usefulness of monocyte distribution width (MDW) as a sepsis biomarker. Rev Esp Quimioter 2022; 35 (Supl. 1): 2-5. ISSN: 0214-3429.
- Piva, E. et al. Monocyte distribution width (MDW) parameter as a sepsis indicator in intensive care units. Clinical chemistry and laboratory medicine, 59(7), 1307–1314.

264

## AYUDA EN LA DECISIÓN CLÍNICA EN LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

R. Torreblanca, Á. Blasco, M. Lopez Garrigos, L. Martínez Racaj, J.M. Salinas, A. Selva Mora, M.D.P. Muñoz Villalba, E. Flores.

Hospital Universitario de San Juan de Alicante-Sant Joan d'Alacant, San Juan (Alicante).

**Introducción:** La Infección del tracto urinario (ITU) es un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias (SU) de todo el mundo. El Laboratorio del Hospital ha implementado dos modelos de *machine learning* para predecir la probabilidad de infección urinaria en pacientes del SU desde Enero de 2023. Su implementación en la práctica clínica se llevó a cabo a través de un sistema de ayuda a la decisión clínica (CDS).

**Objetivo:** El objetivo del trabajo es mostrar si se ha producido un cambio en la práctica clínica por disponer del resultado de predicción de ITU a tiempo real.

**Método:** Se realizó un estudio cuasi-experimental. Los periodos de comparación fueron Marzo de 2022 (Pre-intervención) frente a Marzo 2023 (Post-intervención).

La intervención fue consensuada entre profesionales de laboratorio y clínicos de urgencias y consistió en aplicar los modelos de *machine learning* cuando algún resultado de esterasa leucocitaria, hemoglobina o nitritos era positivo en

tira reactiva. Si los dos modelos ofrecían el mismo resultado se informaba el valor de la predicción (alta o baja probabilidad de ITU), mientras que si había discrepancia no se informaba.

Se calculó el tamaño muestral necesario teniendo en cuenta la prevalencia de ITU en los SU de hospitales españoles (3.4%), con un nivel de confianza del 95% indicó una cohorte mínima de 132 casos.

Las variables analizadas fueron la prescripción de antibiótico y la solicitud de cultivo urinario.

**Resultados:** 476 casos fueron analizados (50% pre-intervención vs. 50% Post-intervención). No hubieron diferencias significativas respecto a sexo (57.2% mujeres pre-intervención vs. 63.8% Post-intervención) o Edad (60.1±22.1 años pre-intervención vs. 61.6±22.6 años Post-intervención). La no prescripción de antibióticos en pacientes de bajo riesgo aumentó de 69.5% pre-intervención a 76.1% post-intervención de forma significativa ( $p < 0.05$ ). Mientras que en pacientes de alto riesgo aumentó la prescripción de 41.4% pre-intervención a 86.2% post-intervención de forma significativa ( $p < 0.01$ ).

**Conclusión:** La disponibilidad de tener los resultados de cultivo para ITU en los servicios de urgencias es muy limitada y contar con cualquier ayuda es fundamental a la hora de tomar decisiones como la prescripción de antibióticos o la solicitud de cultivos urinarios.

Los modelos de inteligencia artificial como *machine learning* aplicados a través de CDS resultan de gran ayuda impactando en la práctica clínica diaria.

#### Bibliografía:

- Taylor, R. Predicting urinary tract infections in the emergency department with machine learning. *PLoS ONE*. 2018; 13(3)
- Goździkiewicz, N. The Use of Artificial Intelligence Algorithms in the Diagnosis of Urinary Tract Infections—A Literature Review. In *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(10)
- Ozkan, I. Diagnosis of urinary tract infection based on artificial intelligence methods. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018; 166: 51–59.

265

## BIOMARCADORES VOLÁTILES DE LA PRESENCIA DE *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EN EXUDADO VAGINAL Y ORINA

R. Rubio Sánchez<sup>1</sup>, C. Ubeda<sup>2</sup>, S. Lobón Moles<sup>1</sup>, R. Ríos Reina<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera; <sup>2</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un problema de salud pública, siendo *Chlamydia trachomatis* (CT) la bacteria con mayor incidencia a nivel mundial. Los métodos diagnósticos actuales presentan ciertas limitaciones, por lo que los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) se están estudiando como método diagnóstico alternativo. En la actualidad, ya se han identificado biomarcadores volátiles de diferentes bacterias (*Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.), además de diversas enfermedades (Alzheimer, cáncer, etc.).

**Objetivos:** Estudiar los VOCs presentes en las muestras más utilizadas en el diagnóstico de esta ITS (exudado vaginal en mujeres y orina en hombres) para identificar potenciales

biomarcadores de la presencia de CT.

**Material y Método:** Se utilizaron 22 muestras de exudado vaginal positivas y 32 muestras de orina positivas, además de 10 muestras negativas de cada tipo. Las muestras se analizaron mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) después de la microextracción en fase sólida con espacio de cabeza (HS-SPME). Posteriormente se realizó un análisis de componentes principales (PCA) y un análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) para cada conjunto de datos, antes de analizar los VOCs que solo se producían en las muestras infectadas.

**Resultados:** En las muestras de exudado vaginal, 16 VOCs fueron los que más se relacionaron con la presencia de CT, siendo la mayoría de ellos alcoholes (6) y compuestos bencénicos (4). El VOC más relacionado con las muestras positivas fue la difenilamina, aunque este compuesto estaba presente en el medio de transporte y no fue utilizado como fuente de carbono/nitrógeno, a diferencia de las muestras negativas en las que las bacterias comunes lo consumieron.

En las muestras de orina, otros 16 VOCs se relacionaron con las muestras positivas, siendo también la mayoría de ellos alcoholes (6). En este caso, el compuesto más relacionado con la presencia de CT debido a su gran producción fue la 2,6-dimetil-4-heptanona, siendo también esta cetona el segundo VOC más importante en los exudados positivos.

En común, 4 VOCs se relacionaron con la presencia de CT en los dos tipos de muestras biológicas (2,6-dimetil-4-heptanona, 4-dodecanol, 3-dodecanol y 2-dodecanol).

**Conclusión:** La presencia de alcoholes formados por una cadena de 12 carbonos podría estar relacionada con la presencia en el medio de transporte de dodecanol. El aumento de estos C12-alcoholes, junto con la disminución de dodecanol, podría deberse a la reducción de este aldehído por la presencia de enzimas aldehído-reductasas en su metabolismo. CT podría estar produciendo dodecanol como posible estrategia/mecanismo para facilitar la infección, al igual que hacen otros microorganismos.

Los VOCs detectados en orina tuvieron más utilidad que aquellos identificados en exudado vaginal para diferenciar a los pacientes con CT de los no infectados, siendo la 2,6-dimetil-4-heptanona el compuesto volátil más relacionado con la presencia de esta bacteria.

El estudio de los VOCs está aumentando exponencialmente en los últimos años, ya que pueden abrir la puerta a nuevos métodos diagnósticos rápidos, sencillos, económicos y que puedan ser utilizados como pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT).

#### Bibliografía:

- Lepe-Balsalobre E, et al. Volatile compounds from *in vitro* metabolism of seven *Listeria monocytogenes* isolates belonging to different clonal complexes. *J Med Microbiol* 202;71(6).
- Perruchon C, et al. Isolation of a diphenylamine-degrading bacterium and characterization of its metabolic capacities, bioremediation and bioaugmentation potential. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(24):19485-96.
- Kazek M, et al. Dodecanol, metabolite of entomopathogenic fungus *Conidiobolus coronatus*, affects fatty acid composition and cellular immunity of *Galleria mellonella* and *Calliphora vicina*. *Sci Rep* 2021;11(1):15963.



266

## CALPROTECTINA SÉRICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN SEPSIS: DESARROLLO DE UN NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS CON SEPSIS. ESCALA SEPCAR

L. Albert Botella<sup>1</sup>, C. Rodríguez Rojas<sup>2</sup>, Á. Puche Candel<sup>3</sup>, P. Conesa Zamora<sup>3</sup>, M.D. Albaladejo Otón<sup>4</sup>, R. Jiménez Sánchez<sup>3</sup>, L. García De Guadiana-Romualdo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Ibermutuamur, Espinardo; <sup>2</sup>Hospital Can Misses, Eivissa; <sup>3</sup>Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena; <sup>4</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.

**Introducción:** La sepsis constituye una de las principales causas de morbimortalidad en las UCI. Los biomarcadores pueden ser herramientas útiles para la estratificación del riesgo del paciente séptico, pero marcadores como la PCR y la procalcitonina tienen una capacidad limitada para dicho objetivo. La investigación en nuevos biomarcadores es una prioridad en esta área.

La calprotectina, una proteína ligada a la activación de los neutrófilos, es un marcador emergente para el diagnóstico de sepsis en pacientes críticos, pero su valor pronóstico es controvertido.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de la medida al ingreso en UCI y seriada de calprotectina para predecir la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis.

**Material y método:** Estudio unicéntrico, prospectivo y observacional en el que se reclutaron pacientes adultos ingresados en la UCI por sepsis. El evento a predecir fue la mortalidad a los 28 días.

En todos los pacientes se extrajeron muestras de sangre al ingreso en UCI (Día 0) y a las 24 horas de estancia (Día 1). La calprotectina sérica fue medida mediante un ensayo inmunoturbidimétrico tipo PETIA (Gentian AS, Norway) en un analizador Cobas c702 (Roche Diagnostics).

### Análisis estadístico:

- La capacidad predictora de los biomarcadores y de su aclaramiento en las primeras 24 horas en UCI fue evaluada mediante el análisis de curvas ROC.
- Con el objetivo de generar un modelo predictivo del evento, la asociación entre los biomarcadores, comorbilidades, demográficos y la escala SOFA con el evento a predecir se evaluó mediante análisis de regresión logística binaria. La capacidad predictiva del modelo final fue evaluada mediante el análisis de curvas ROC.

**Resultados:** La población final incluyó 173 pacientes, con una tasa de mortalidad a los 28 días del 15%.

- La concentración de lactato<sup>Día0</sup> fue significativamente más alta en los pacientes fallecidos, que también mostraron aclaramientos de procalcitonina y calprotectina significativamente más bajos.
- Un modelo (**Escala SEPCAR**) combinando aquellas variables que se comportaron en el análisis multivariante de regresión binaria como predictores independientes del evento (SOFA y lactato<sup>Día0</sup>, enfermedad renal crónica y aclaramiento de procalcitonina y calprotectina) alcanzó un AUC de 0,844, significativamente mayor que el AUC ROC de la escala SOFA<sup>Día0</sup> aislada (AUC ROC: 0,736).

**Conclusión:** En pacientes críticos con sepsis:

1. La medida de calprotectina y procalcitonina al ingreso

en UCI carece de utilidad para predecir la mortalidad a los 28 días.

2. Los aclaramientos de calprotectina y procalcitonina presentan un bajo rendimiento como predictores del evento.
3. La escala SEPCAR presenta un alto rendimiento pronóstico y puede ser útil para la estratificación del riesgo de estos pacientes.

Tabla 1	No fallecidos n = 147 (85%)	Fallecidos n = 26 (15%)	p	AUC
<b>Día 0</b>				
Procalcitonina (ng/mL)	13,5 (4,4-38,1)	15,6 (6,7-27,6)	0,731	0,521
Calprotectina (mg/L)	6,5 (4,1-10,6)	7,0 (3,1-10,1)	0,768	0,518
Lactato (mmol/L)	2,2 (1,3-2,5)	3,0 (2,3-6,2)	<b>0,001</b>	<b>0,698</b>
<b>Día 1</b>				
Procalcitonina (ng/mL)	10,5 (4,2-31,4)	25,4 (6,2-57,5)	0,050	0,621
Calprotectina (mg/L)	6,1 (3,4-11,5)	11,5 (4,4-14,9)	0,167	0,585
<b>Aclaramiento</b>				
Procalcitonina (%)	29,5 (-5,1-44,5)	-12,9 (-101,5-37,3)	<b>0,006</b>	<b>0,007</b>
Calprotectina (%)	1,8 (-29,2-26,6)	-27,8 (-50,6-15,4)	<b>0,019</b>	<b>0,016</b>

### Bibliografía:

- Larsson A. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. Scand J Clin Lab Invest. 2020;80(2):156-161.

267

## CLPIX, UN NUEVO ÍNDICE DE APOYO PARA DESCARTAR LA SOSPECHA DE SEPSIS

M. Prat Gimeno, A. Barreiro Lusquiños, V. Cámara Hernández, L. García Díaz, R.D.F. Heredia Molina, M. García Corbalán, G. Pastor Lomo, T.J. Pascual Durán.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

**Introducción:** La sepsis es una de las patologías con mayor morbi-mortalidad tratada desde los servicios de urgencias, definiéndose como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta descontrolada del huésped a la infección.

En los últimos años la solicitud de procalcitonina (PCT) como biomarcador para el diagnóstico de sepsis se ha visto incrementada de manera exponencial. La 3ª definición de sepsis no incluye la evaluación de la PCT para el diagnóstico de esta sin embargo, son muchas las voces partidarias de su inclusión. Su elevado coste y sobredemanda nos impulsa a buscar alternativas que puedan ayudar al diagnóstico de sepsis y a adecuar la demanda de PCT.

**Objetivo:** Estudiar la utilidad del índice CLPix como herramienta de apoyo para descartar el diagnóstico de sepsis en el Servicio de Urgencias y valorar su posible aplicación para adecuar la demanda de PCT.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de solicitudes procedentes del Servicio de Urgencias durante un mes que incluyesen proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH) y recuento plaquetario (PLT)

(N= 894). Con estos datos se determinó el índice CLPix ( $\text{Umg}/10^9\text{L} = [\text{PCR}(\text{mg}/\text{L}) * \text{LDH}(\text{U}/\text{L})] / \text{PLT}(10^9/\text{L})$ ).

Se revisaron las historias clínicas para determinar si los pacientes de dichas solicitudes habían desarrollado sepsis en los 7 días posteriores a su visita a urgencias. Además, se evaluó la PCT en aquellas solicitudes en las que estaba incluida (n=159).

Mediante el análisis de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y utilizando el índice de Youden se estudió la eficacia y se definieron los puntos de corte para descartar el diagnóstico de sepsis utilizando el índice CLPix y comparando este con la PCT.

Los valores de PCR, LDH y PCT se determinaron en los equipos Cobas 8000 (*Roche Diagnostics*) y las PLT en los analizadores XN 1000 (Sysmex).

**Resultados:** En la primera tabla se muestran los parámetros estadísticos obtenidos del análisis de las 854 solicitudes evaluadas (842 no sepsis; 12 sepsis) para el índice CLPix.

	CLPix
AUC (Area Under Curve)	0,934
Punto de corte	151,69
Especificidad	96,4%
Sensibilidad	83,3%
VPP (Valor Predictivo Positivo)	23,8%
VPN (Valor Predictivo Negativo)	99,8%

En la siguiente tabla se comparan los resultados obtenidos para PCT y el índice CLPix utilizando el mismo n. Se observan valores de AUC, especificidad, sensibilidad y VPN similares en ambos casos.

	n = 159 (7 sepsis; 152 no sepsis)	
	CLPix	PCT
AUC	0,958	0,947
Punto de corte	158,69	0,42
Especificidad	88,2%	81,5%
Sensibilidad	100,0%	100,0%
VPP	28,0%	20,0%
VPN	100,0%	100,0%

**Conclusiones:** Ante los resultados observados, el índice CLPix se puede usar como herramienta de apoyo para descartar el diagnóstico de sepsis dado su elevado VPN. Además, se podría utilizar para mejorar la gestión de solicitudes de PCT. Se plantea la posibilidad de prescindir de la determinación de PCT en aquellos pacientes con un índice CLPix inferior a 151,69 y sospecha de sepsis.

Los parámetros utilizados para el cálculo del índice CLPix son solicitados, de forma habitual por el Servicio de Urgencias, en la primera analítica y suponen un coste mucho menor que la determinación de PCT.

#### Bibliografía:

- Julián-Jiménez, A. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(3):177-90.
- Paudel, R. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci.* 2020; 17(3):332-337.

- Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-810.

## 268

### COMPARACIÓN DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE MONOCITOS (MDW), PROCALCITONINA (PCT) Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) EN PACIENTES SÉPTICOS

M. Palomino Alonso, F. Calvo Boyero, J. Cabanes Madrid, G.M. Pérez Segura, M. Poza Santaella, S. Gómez Rojas.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** La sepsis se define como disfunción orgánica grave que amenaza la vida del paciente, causada por una respuesta anómala del individuo frente a la infección.

Produce gran morbimortalidad y es la principal causa infecciosa de muerte, siendo necesaria una actuación rápida. Para ello, resulta esencial disponer de biomarcadores que ayuden al diagnóstico precoz. La procalcitonina (PCT) es reconocida como mejor herramienta para evaluar el desarrollo de sepsis, acompañada de la proteína C reactiva (PCR). Recientemente el ancho de distribución de monocitos (MDW) ha aparecido como otro marcador temprano de sepsis.

#### Objetivos:

- Analizar los parámetros MDW, PCT y PCR en pacientes sépticos, diferenciados por sexo y edad. Estudiar diferencias frente al grupo control.
- Comparar capacidad diagnóstica mediante curvas ROC.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de una cohorte de 918 pacientes con patología infecciosa, con diagnóstico confirmado (247) y descartado (671) de sepsis-3. La determinación del MDW se realizó en sangre total (EDTA-K2) mediante el analizador DxH900 (BeckmanCoulter), y PCT y PCR en plasma (Heparina de Lítio) mediante cobas 8000-e602/c701 (Roche).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Medcalc. La normalidad se estudió con el test Kolmogorov-Smirnov, y se aplicaron pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. El análisis mediante curvas ROC se realizó determinando el área bajo la curva (AUC), junto con la sensibilidad y especificidad de las pruebas discriminatorias. Para la comparación de curvas ROC se aplicó el test DeLong.

**Resultados:** Los 247 pacientes con diagnóstico de sepsis-3, se agruparon por sexo y grupos de edad (<18;18-39;40-59;60-70;>71), no encontrando diferencias significativas en los valores de MDW, PCT y PCR entre sexos ni edad. Los valores totales de cada mediana se recogen en tabla 1, existiendo diferencias significativas para los tres parámetros entre el grupo de sepsis y control (p<0,001).

	Sepsis (IC95%)	Control (IC95%)
MDW	24,91(23,83-26,01)	20,70(20,37-21,03)
PCT(μg/L)	5,16(2,41-8,39)	0,13(0,12-0,14)
PCR(mg/L)	12,24(9,66-14,30)	6,2(5,05-7,02)

**Tabla 1.** Valores de mediana de MDW, PCT y PCR en los grupos de sepsis y control. IC95%: intervalo de confianza del 95%

	AUC	Punto de corte	Sensibilidad(%)	Especificidad(%)	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
<b>MDW</b>	0,75	20	84	43	28,6	90,5
<b>PCT</b>	0,94	1µg/L 0,5µg/L	73 82	97 89	72,6 40,8	97,5 98,2
<b>PCR</b>	0,65	20mg/L	31	89	50,7	78,3

Tabla 2. Resultados del análisis mediante curvas ROC.

En el análisis mediante curvas ROC, con los puntos de corte descritos bibliográficamente, se obtiene el AUC, junto a las sensibilidades y especificidades de las pruebas discriminatorias descritas en tabla 2. La comparación de las tres AUC resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** Observando diferencias significativas entre las curvas ROC, se aprecia que la PCT es un marcador específico de sepsis (punto de corte  $> 1 \mu\text{g/L}$ ), junto con alto valor predictivo negativo (VPN), excluyendo esta patología con valores  $< 0,5 \mu\text{g/L}$ .

El MDW puede ayudar a descartar sepsis con valores  $< 20$  ya que tiene alto VPN, aunque inferior que la PCT, y resulta menos específico al elevarse en otras patologías. Éste puede servir como alarma en pacientes con baja sospecha de sepsis, presentando la ventaja obtenerse dentro del hemograma sin costes adicionales.

#### Bibliografía:

- Morales Indiano C.  $\mu$  Curso Amplitud de distribución de los monocitos (MDW) y sepsis. Asociación Española de Laboratorio Clínico (AEFA), 2021: 1-33.
- Poliilli E. Comparison of Monocyte Distribution Width (MDW) and Procalcitonin for early recognition of sepsis. PLoS ONE, 15(1), 2019: 1-13.
- Woo AI. Monocyte distribution width compared with C-reactive protein and procalcitonin for early sepsis detection in the emergency department. PLoS ONE, 16(4), 2021: 1-15.

## 269

### DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE CORTE DEL LACTATO PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS BACTERIANA

I. Mateos Jaime, B. Colino Galán, N.F. Pascual Gómez, V. Escribano Hernández, J. Ponte Fissgus, M.Á. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** La meningitis bacteriana (MB) es una infección potencialmente mortal y puede tener graves secuelas neurológicas en la que un diagnóstico rápido y fiable es clave para mejorar los resultados clínicos de nuestros pacientes.

La falta de signos clínicos o pruebas específicas dificulta el diagnóstico, lo que puede aumentar la tasa de mortalidad. Para poder diagnosticar esa meningitis de forma precoz y diferenciar su etiología, se ha sugerido que la medición de los niveles del lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) podría ser un biomarcador excelente para dicho propósito. El problema de este biomarcador es que no está establecido un punto de corte unificado para todos los laboratorios.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es determinar cuál es el punto de corte más óptimo del lactato en LCR para descartar el diagnóstico de la MB en un hospital de nivel 3.

**Material y métodos:** Este estudio es observacional y retrospectivo. Se hizo una exportación desde nuestro SIL (Modulab®) de todas las peticiones de LCR desde marzo de 2021 hasta marzo de 2023 que, junto con la solicitud de recuento celular y bioquímica (glucosa y proteínas), incluyen niveles de lactato (medidos por amperometría en el GEM 5000 de Werfen) y cultivo microbiológico.

Para comparar las medias de lactato se empleó la prueba de U de Mann-Whitney; para la determinación del punto de corte más óptimo, una curva ROC-AUC y, para determinar los valores predictivos y los likelihood ratios, una tabla de contingencia. Se utilizó para todo ello el programa estadístico Medcalc.

**Resultados:** Se obtuvieron 231 resultados de LCR que cumplían los criterios de selección. Todos ellos eran pacientes adultos (media de edad 59 años) de los cuales 9 se diagnosticaron de MB en base al aislamiento de microorganismo (*Streptococcus pneumoniae* fue el más frecuente), y 22 como MB compatible basándose en los resultados del recuento celular ( $> 100$  células/ $\mu\text{L}$  con predominio de polimorfonucleares, de la bioquímica del LCR (glucosa por debajo del 60% de la sérica y proteínas  $> 45$  mg/dL) junto con la sospecha clínica. En los 200 restantes se descartó el diagnóstico de MB.

Los resultados del lactato fueron significativamente mayores ( $p < 0,0001$ ) en las muestras cuyo diagnóstico probable o confirmado fue MB (4,5 mmol/L IC 95%: 3,4-6,8) que en las muestras que se descartó el diagnóstico de MB (2,15 mmol/L IC: 2,0-2,4).

El punto de corte del lactato más óptimo derivado de la curva ROC fue de 2,9 mmol/L con un AUC de 0.831 (IC 95%: 0.776-0.877), una sensibilidad del 80,0% (IC 95%: 61,4-92,3) y especificidad del 75,0% (IC 95%: 68,4-80,8). Por otro lado, tuvo un valor predictivo negativo de 96,00% (IC 95%: 91,50-98,52) y valor predictivo positivo de 30,86% (IC 95%: 21,07-42,11), likelihood ratio positivo: 2,88 (IC 95%: 2,17-3,82) y likelihood ratio negativo: 0,27 (IC 95%: 0,13-0,55).

**Conclusiones:** El punto de corte establecido para el lactato resultó tener una buena sensibilidad, especificidad y, sobre todo, valor predictivo negativo para descartar el diagnóstico de meningitis bacteriana y así evitar tratamientos antibióticos innecesarios que puedan producir resistencias bacterianas futuras.

#### Bibliografía:

- Monteiro S. Comparison of cerebrospinal fluid lactate with physical, cytological, and other biochemical characteristics as prognostic factors in acute bacterial meningitis. Archivos de Neuro-Psiquiatria. 2019; 77: 871-80.
- Yadav D. Role of cerebrospinal fluid lactate in diagnosing meningitis in critically ill patients. World Journal of Critical Care Medicine. 2023;12(1):1.
- Kul G. The Role of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Diagnosis of Post-Neurosurgical Meningitis. Turk Neurosurg. 2020;30(4):513-9.

270

## ELECTROLITOS EN LCR EN LA AYUDA AL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA DE ORIGEN INFECCIOSO

C. Laffitte Redondo, M. Ruiz Medina, B. Luis Sánchez, N. Rico Ríos, M. Barrera Ledesma.

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

**Introducción:** El Líquido Cefalorraquídeo (LCR) se forma en los plexos coroideos a partir del plasma sanguíneo mediante mecanismos de filtración selectiva y secreción por transporte activo. La integridad y composición del LCR son altamente reguladas y mantenidas por la barrera hematoencefálica (BHE).

La presencia de microorganismos infecciosos en el sistema nervioso central (SNC) desencadena una respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación de citoquinas. Esto resulta en un aumento de la permeabilidad de la BHE, seguido de una exudación de compuestos plasmáticos y cambios en la composición del LCR. Pequeñas variaciones en cualquiera de sus componentes químicos y celulares pueden aportar información valiosa acerca del diagnóstico.

**Objetivos:** Evaluar el papel de los iones sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ) medidos en LCR en el diagnóstico diferencial de patología de origen infeccioso en el SNC.

**Material y métodos:** Se estudiaron todos los LCR recibidos en el Laboratorio de Urgencias en un periodo de 2 meses, a los que se le realizó una gasometría capilar (GEM™ Premier 5000, Werfen®), midiendo mediante potenciometría directa  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$ . Estos líquidos se dividieron en dos grupos: de origen infeccioso y otros (neurrológicos, hematológicos...).

El estudio estadístico se realizó con el programa MedCalc®. La evaluación de la distribución normal se realizó mediante el test d'Agostino y Kolmogorov-Smirnov, y la prueba U de Mann-Whitney para el cálculo de las diferencias significativas en las determinaciones de iones entre ambos grupos. Por último se realizó una curva ROC mediante el método de Delong et al.

**Resultados:** Se recibieron 72 LCR, de los cuales 15 infecciosos. El estudio de normalidad arrojó que tanto  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  como  $\text{Cl}^-$  no siguen una distribución normal.

Parámetros	Mediana	Intervalo de confianza 95%	Significación estadística
$\text{Na}^+$ no infecciosos	141	140-142	p=0.5548
$\text{Na}^+$ infecciosos	140	136,27-145	
$\text{K}^+$ no infecciosos	2,6	2,5-2,6	p=0.5252
$\text{K}^+$ infecciosos	2,5	2,33-2,7	
$\text{Cl}^-$ no infecciosos	122	121-123	p<0.0001
$\text{Cl}^-$ infecciosos	117	112-118	

Según nuestra curva ROC para el ion cloruro, el punto de corte óptimo para discernir entre los dos grupos sería 118. Valores inferiores a este valor se asocian a patología infecciosa, con una sensibilidad=86,7 y una especificidad=83,9.

### Conclusión:

- En nuestra población, el grupo de LCR con patología infecciosa presenta valores estadísticamente significativos más bajos de  $\text{Cl}^-$  que los de pacientes

no infecciosos, mientras que los valores de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  son similares en ambos grupos.

- Consideramos el estudio de ion cloruro en el LCR mediante gasometría capilar una medida costo-eficiente debido a su accesibilidad, rapidez, bajo coste y requerimiento de pequeña cantidad de muestra (65  $\mu\text{l}$ ). Con poco volumen se podrían obtener parámetros como  $\text{Cl}^-$ , glucosa o lactato, proporcionando información valiosa para el diagnóstico y seguimiento de afecciones de origen infeccioso en SNC, contribuyendo así a un manejo eficiente del paciente.
- Nuestros resultados concuerdan con la bibliografía publicada con respecto a las concentraciones de iones en LCR, sugiriendo que valores de ion cloruro menores a 118 mEq/L serían sugestivas de patología infecciosa.

### Bibliografía:

- Requena D., Citoquímico del líquido cefalorraquídeo: recomendaciones para su análisis, interpretación y reporte de resultados. *Comunidad y Salud*. 2020;18(2):49-6
- López-Silva, S. Análisis del Líquido Cefalorraquídeo y otros Líquidos Orgánicos: Manual para su estudio e interpretación. 2014, 10.13140/RG.1.3410.6409.

271

## EVALUACIÓN DE TRES PROTEÍNAS DE RESPUESTA INMUNE DEL HUÉSPED EN SUERO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PARA LA DIFERENCIACIÓN ENTRE INFECCIÓN BACTERIANA O VÍRICA

M.E. Gómez Martínez, S. Ruiz Rodriguez, M.T. Fajardo Gimenez, A. López Ramal, A. Olivencia Ibáñez, C. Cabaleiro Otero, M.N. López Riquelme.

*Hospital General Universitario de Elche, Elche.*

**Introducción:** A menudo, es difícil la diferenciación entre infecciones bacterianas y víricas debido a que en numerosas ocasiones son clínicamente indistinguibles, lo que lleva a un manejo incorrecto del paciente y en consecuencia a un abuso de antibióticos. Las pruebas convencionales son importantes pero insuficientes, por lo que se buscan otras pruebas que ayuden a realizar un diagnóstico más rápido.

Recientemente, se ha comercializado un ensayo que incluye 3 proteínas de respuesta inmune del huésped (TRAIL, IP-10 y PCR) ante la presencia de alguna infección, ya sea bacteriana y/o coinfección o vírica.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la utilidad del nuevo ensayo LIAISON® MeMed BV® (DiaSorin) para diferenciar entre infección bacteriana y/o coinfección e infección vírica.

**Material y métodos:** Se analizó el suero de 76 pacientes pediátricos de edades comprendidas desde los 3 meses hasta 16 años que presentaban síntomas de enfermedad infecciosa aguda con fiebre medible en los últimos 7 días. Se excluyó del estudio aquellos pacientes que presentaban enfermedades inmunodeficientes, fúngicas y sospecha de gastroenteritis. Los sueros fueron analizados en el instrumento LIAISON XL mediante quimioluminiscencia (CLIA) con el reactivo MeMed BV™. Una vez realizada la determinación de las tres proteínas, mediante un algoritmo

diagnóstico integrado en el equipo se genera un valor de puntuación (score) que va de 0 a 100. En función de este valor, se puede determinar con una alta sensibilidad y especificidad, si la infección es de origen bacteriano/co-infección o de origen vírico/otra etiología no bacteriana, con un valor predictivo negativo del 99.5%.

Puntuación	Resultado	Interpretación
0<10	HighVIR	Probabilidad alta de infección vírica (u otra etiología no bacteriana)
≤10 <35	ModVIR	Probabilidad moderada de infección vírica (u otra etiología no bacteriana)
≤35<65	EQV	Dudoso
≤65<90	ModBACT	Probabilidad moderada de infección bacteriana (o coinfección)
≤90≤100	HighBACT	Probabilidad alta de infección bacteriana (o coinfección)

**Resultados:** De los 76 pacientes iniciales, se descartaron 8 muestras por incumplir criterios técnicos o de volumen, y 21 pacientes no cumplir criterios de inclusión. De los 47 sueros analizados los resultados fueron:

NÚMERO DE PACIENTES	SCORE
30	Infección viral
13	Infección bacteriana/coinfección
4	Indeterminado

Se diferenció aquellos pacientes que se dieron de alta con un diagnóstico confirmando la etiología de la infección mediante pruebas convencionales de los que no. De las muestras incluidas, un 9% obtuvo un resultado equívoco (4/47). De los 43 restantes, el 95% (41/43) de las muestras con pruebas confirmadas coincidieron en la etiología de la infección con un AUC de 0,715 (0,5525-0,8778), una sensibilidad de 71,4% y especificidad del 72,5%.

**Conclusiones:** Dado que en un 95% los resultados coincidieron con los de otras pruebas o con la sospecha clínica, se puede afirmar que el ensayo LIAISON® MeMed BV™ es una herramienta útil y rápida para ayudar a un diagnóstico más precoz, servir de apoyo a pruebas de

diagnóstico convencionales y así poder reducir el consumo inadecuado de antibióticos.

#### Bibliografía:

1. Papan C, Argentiero A, Porwoll M, Hakim U, Farinelli E, Testa I, et al. A host signature based on TRAIL, IP-10, and CRP for reducing antibiotic overuse in children by differentiating bacterial from viral infections: a prospective, multicentre cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 May;28(5):723–30.
2. van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, Sruogo I, Chistyakov I, de Waal W, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Apr;17(4):431–40.
3. Sruogo I, Klein A, Stein M, Golan-Shany O, Kerem N, Chistyakov I, et al. Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics*. 2017 Oct 1;140(4).

## 272

### FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA COVID Y NECESIDAD DE ECMO

M.I. Vázquez Taveró, R. Amezága Menéndez, J. Rodríguez Pilar, A. Rodríguez Salgado, D. Morell García.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** La mayoría de pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 son asintomáticos o manifiestan síntomas leves. Aunque, alrededor de un 5% desarrollan fallo respiratorio, shock y fallo multiorgánico, siendo la mortalidad de estos entre el 26–61%.

**Objetivos:** Identificar factores asociados a mortalidad en pacientes COVID que desarrollan neumonía y precisan oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Esto podría ayudar a estratificar correctamente la gravedad y el pronóstico de estos enfermos críticos para permitir la toma

	NO SUPERVIVIENTES	SUPERVIVIENTES	p	AUC (IC95%)
Hombres n(%)	6 (40%)	9 (60%)	0,2713	
Mujeres n(%)	4 (40%)	6 (60%)	0,3734	
Edad (años)	57 (51-60)	57 (53-61)	0,7414	
ECMO (días)	16 (6-38)	21 (7-32)	0,4902	
Hemoglobina (g/dL)	7,67 (7,09-8,09)	7,97 (7,77-8,47)	0,1738	
Plaquetas (cél.10 <sup>9</sup> /L)	16,65 (9,69-48,60)	90,00 (62,10-122,50)	0,3030	
Hemoglobina libre (g/dL)	0,062 (0,012-0,085)	0,017 (0,012-0,045)	0,5222	
Bilirrubina total (mg/dL)	3,3 (1,6-5,8)	1,0 (0,8-1,4)	<b>0,0021</b>	0,886 (0,819-0,953)
Bilirrubina directa (mg/dL)	1,6 (1,3-5,7)	1,4 (1,3-1,6)	0,3735	
LDH (U/L)	647 (567-812)	583 (524-728)	0,5892	
Haptoglobina (mg/dL)	8 (<8-8)	8 (8-100)	0,6455	
PCR (mg/dL)	13,95 (11,38-27,24)	14,65 (5,72-18,18)	0,5961	
NTpro-BNP (pg/mL)	6382,00 (3196,81-9969,00)	129,00 (120,00-140,00)	<b>0,0488</b>	1 (0,933-1)
Procalcitonina (ng/mL)	4,72 (2,13-4,93)	0,72 (0,58-0,95)	<b>0,0011</b>	0,938 (0,878-0,998)

(Comunicación 272)

de decisiones clínicas precoces.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional realizado en un hospital terciario entre marzo del 2020 y marzo del 2022. Se incluyeron secuencialmente pacientes ingresados en UCI COVID positivos, con neumonía y necesidad de ECMO y se clasificaron en supervivientes o no supervivientes. Se revisaron sus resultados analíticos durante el tiempo que precisaron ECMO y estuvieron en UCI. De las series analíticas se consideró el valor máximo y/o mínimo de los analitos estudiados (hemoglobina, número de plaquetas, hemoglobina libre, bilirrubina total y directa, LDH, haptoglobina, PCR, NTpro-BNP y procalcitonina). El análisis estadístico se realizó mediante U de Mann-Whitney. También se compararon la edad y los días que los pacientes de cada grupo precisaron ECMO. Además, se realizó un test Chi-cuadrado para estudiar la posible influencia del sexo en la supervivencia. Se consideró una significación estadística del 5%. Las variables cualitativas se caracterizaron con la n total y entre paréntesis el %; y las cuantitativas con la mediana y entre paréntesis el p25 y p75 de los valores para los pacientes de cada grupo. También se realizaron curvas ROC para los analitos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 25 pacientes (10 no supervivientes y 15 supervivientes). Los datos estudiados, la significación (p) de los tests U de Mann-Whitney y las áreas bajo la curva (AUC) de las curvas ROC se recogen en la siguiente tabla.

**Conclusiones:** Aunque la principal limitación del estudio es el tamaño muestral (n=25), que dificulta obtener conclusiones, parece que los valores máximos de bilirrubina total, NTpro-BNP y procalcitonina podrían asociarse a un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes críticos con neumonía por COVID que precisan ECMO. La curva ROC con un AUC mayor fue la de NTpro-BNP. Se precisan estudios más amplios para confirmar el papel predictor de estas variables respecto a la mortalidad de estos pacientes.

#### Bibliografía:

- Zayat, Rashad et al. "Role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill COVID-19 patients and predictors of mortality." *Artificial organs* vol. 45,6 (2021): E158-E170. doi:10.1111/aor.13873

273

## IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES BIOMARCADORES VOLÁTILES DE INFECCIÓN POR *NEISSERIA GONORRHOEAE* EN ORINA

R. Rubio Sánchez<sup>1</sup>, C. Ubeda<sup>2</sup>, S. Lobón Moles<sup>1</sup>, R. Ríos Reina<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera; <sup>2</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** la incidencia de las infecciones de transmisión sexual (ITS) está aumentando significativamente en los últimos años. Algunas de las causas de esta tendencia son la pérdida del miedo a contraer el VIH debido a la profilaxis preexposición, el aumento de las conductas sexuales de riesgo, la creciente resistencia a los antibióticos y la variada presentación clínica de estas infecciones, con más del 50% de casos asintomáticos. Entre las bacterias más prevalentes causantes de ITS se encuentra *Neisseria gonorrhoeae* (NG), que presenta una considerable variabilidad genética, por lo

que las manifestaciones clínicas varían mucho, pudiendo causar uretritis con flujo purulento en hombres y aumento de flujo vaginal y disuria en mujeres. En los últimos años se han estudiado como método diagnóstico alternativo los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) que emiten los microorganismos como parte de su metabolismo, ya que las técnicas diagnósticas tradicionales requieren mucho tiempo, solo se pueden usar en ciertos tipos de muestras y pueden tener baja sensibilidad y especificidad.

**Objetivos:** estudiar los VOCs presentes en orina para identificar potenciales biomarcadores de la presencia de NG.

**Material y Métodos:** 6 muestras de orina positivas y 10 negativas se analizaron mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) después de la microextracción en fase sólida con espacio de cabeza (HS-SPME). Posteriormente se realizó un análisis de componentes principales (PCA) y un análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA), antes de analizar los VOCs que solo se producían en las muestras infectadas.

**Resultados:** se identificaron 9 VOCs que estaban más relacionados con las muestras positivas, siendo la mayoría de ellos alcoholes (5). En cambio, el VOC más relacionado con la presencia de NG fue la 3,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona. Aunque esta cetona se encontraba en el medio de transporte utilizado, aumentó en todas las muestras con presencia de esta bacteria.

Además, varios alcoholes formados por cadenas de 12 carbonos (2-dodecanol, 3-dodecanol, 4-dodecanol y 5-dodecanol) aumentaron en la orina de los pacientes infectados.

**Conclusión:** la presencia en orina de 3,4,4-trimetil-2-ciclohexen-1-ona, junto con los C12-alcoholes anteriores, podría estar relacionada con la infección por NG. La disminución del dodecanol presente en el medio de transporte, junto con la producción de los C12-alcoholes, podría deberse a la existencia de aldehído-reductasas en el metabolismo de esta bacteria.

La mayoría de las ITS son asintomáticas y, con frecuencia, no se diagnostican, por lo que el diagnóstico no debe centrarse solo en pacientes sintomáticos. Por lo tanto, existe la necesidad de implementar nuevos métodos diagnósticos rápidos y sensibles que permitan la detección e identificación de estas bacterias.

Los VOCs identificados como potenciales biomarcadores en pacientes con infección por NG podrían utilizarse en el diagnóstico precoz de esta ITS, interrumpiendo rápidamente la cadena de transmisión, especialmente en pacientes asintomáticos.

#### Bibliografía:

- Rowley J, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2019;97(8):548-562P.
- Buder S, et al. Bacterial sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(3):287-315.
- Jensen JS, et al. Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47(12):1546-53.

274

### MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LA FRACCIÓN SOLUBLE DEL RECEPTOR ACE2 EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2: SEGUIMIENTO UN AÑO DESPUÉS

N. Díaz Troyano, L. Conesa Milian, C. Sanz Gea, M. Giralt Annaiz, R. Ferrer Costa, F. Rodríguez Frías.

*Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.*

**Introducción:** Se ha demostrado que el SARS-CoV-2, agente causal de la *Coronavirus Disease 19* (COVID-19), infecta las células humanas mediante la interacción de la proteína viral *spike* con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) expresada en la superficie de las células humanas. La metaloproteinasa-17 tiene la propiedad de escindir la ACE2 y liberar el polipéptido soluble (sACE2), que mantiene su afinidad por la proteína viral *spike* y puede competir con la ACE2 unida a la membrana (1).

**Objetivos:** Estudiar cómo evoluciona la concentración sérica de sACE2 en pacientes supervivientes a la COVID-19 que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) un año después del alta hospitalaria.

**Material y Método:** Se seleccionó una cohorte de 31 pacientes (18 hombres y 13 mujeres) con COVID-19 grave con estancia en UCI durante marzo y abril de 2020, para la medida de la concentración sérica de sACE2. El análisis de ingreso se asoció a un resultado positivo (POS) mediante una prueba de RT-PCR en muestra nasofaríngea. A continuación, estos pacientes se sometieron a dos análisis de seguimiento adicionales. El primero, antes del alta hospitalaria, se relacionó con una RT-PCR con resultado negativo en el momento del alta hospitalaria (NEG-ALT), y el segundo, un año después de la infección (NEG-POST), se asoció bien con un resultado negativo de la RT-PCR o bien por la ausencia de registro de reinfección en su historia clínica.

La concentración sérica de sACE2 se midió con el kit *RayBio® Human ACE-2 ELISA* implementado en el sistema *Triturus® (Grifols®)*. Para los análisis estadísticos, se empleó el programa *STATA® v.14* con el que se realizó una comparación de medianas (Me) con la prueba de U-Mann-Whitney (RankSum Test) y el cálculo de percentiles.

**Resultados:** Comparación de medianas: la Me (IQR) de la concentración de sACE2 en POS fue de 0,03 (0,05) ng/mL; para NEG-ALT fue de 0,04 (0,13) ng/mL y para NEG-POST fue de 0,11 (0,21) ng/mL. Se observaron diferencias estadísticamente significativas para el Me en los pacientes POS y NEG-POST,  $p=0,012$ .

Cálculo de percentiles: los p50, p75 y p95 fueron diferentes entre POS, NEG-ALT y NEG-POST. Para los pacientes POS, los resultados fueron 0,03 (p50), 0,08 (p75) y 6,60 (p95) ng/mL; para los pacientes NEG-ALT, 0,04 (p50), 0,16 (p75) y 8,58 (p95) ng/mL; y para los pacientes NEG-POST, 0,11 (p50), 0,25 (p75) y 9,33 (p95) ng/mL.

**Conclusión:** Las concentraciones de sACE2 se mantuvieron disminuidas en el momento del alta hospitalaria, aunque los pacientes ya no presentaban una infección activa detectable, y aumentaron significativamente tras un año de seguimiento. Los resultados obtenidos sugieren que la expresión de sACE2 sería variable a lo largo del curso de la enfermedad, lo que va en consonancia con los mecanismos fisiopatológicos descritos para el SARS-CoV-2. La presencia de una menor concentración de sACE2 en pacientes infectados por SARS-CoV-2 sugiere que podría

estar asociada a la actividad viral. Estos resultados también podrían sugerir que la medición de sACE2 sérico podría tener interés en la evaluación de una recuperación progresiva de la enfermedad en estos pacientes.

#### Bibliografía:

- Leowattana W. Circulating angiotensin converting enzyme 2 and COVID-19. *World J. Clin. Cases*, 2022, 10(34), 12470-12483.

275

### MR-PROADM FOR PROGNOSIS OF CANCER PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-ASSOCIATED FEBRILE NEUTROPENIA PRESENTING TO AN EMERGENCY DEPARTMENT

L. García De Guadiana-Romualdo<sup>1</sup>, S. Wikström Fernández<sup>1</sup>, A. Murillo Herrera<sup>1</sup>, P. Garrido Ortega<sup>1</sup>, P. Cerezuela Fuentes<sup>2</sup>, M. González Morales<sup>1</sup>, E. Martín García<sup>1</sup>, P. Torrella Esteban<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>*Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena;*

<sup>2</sup>*Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia;*

<sup>3</sup>*Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia*

**Introduction:** Febrile neutropenia is a well-known complication induced by chemotherapy and one of the most frequent oncologic emergencies encountered by physicians in an emergency department (ED). In these patients, risk stratification in ED using scores such as Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) is recommended for risk stratification. Despite published guidelines, adherence to them is poor, with management of low risk patients continuing to involve hospitalization. Reliable and easily measurable tools, such as circulating biomarkers, may be useful in helping ED physicians for risk stratification. Recently, MR-proADM has emerged as a useful marker for decision-making in ED.

**Aim:** To evaluate the role of MR-proADM for predicting adverse outcomes among cancer patients with febrile neutropenia presenting to ED.

**Methods:** This was a retrospective study including febrile neutropenia episodes in solid malignancies. Only patients requiring admission to hospital, according to ED physician judge, were included.

On admission, blood samples for analysis, including C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. A plasma sample was frozen to  $-80^{\circ}\text{C}$  until testing for MR-proADM by a homogeneous sandwich immunoassay with fluorescent detection using a time-resolved amplified cryptate emission technology assay (KRYPTOR, Brahms Thermo Fisher Scientific).

MASCC score was retrospectively calculated from medical records. The primary outcome was ICU admission and/or in-hospital mortality.

Discriminatory ability of biomarkers and MASCC score was tested through Receiver Operating Characteristic (ROC) curves analysis and optimal cutoffs was calculated for biomarkers, according to Youden Index.

**Results:** Population study included 166 febrile neutropenia episodes in 152 patients with solid tumors. According to MASCC score, 117 (70.5%) were classified as low-risk. During hospitalization, in 17 (10.2%) episodes the combined outcome was achieved. Laboratory findings are listed in this table:

	Total population n=166	Non-outcome n=149 (89.8%)	Outcome n=17 (10.2%)	p
Age, years	62 (53-69)	62 (52-68)	68 (58-72)	0.834
Female gender	96 (57.8%)	57 (38.3%)	13 (76.5%)	0.003
MASCC score	24 (20-24)	24 (21-24)	18 (16-21)	0.043
CRP (mg/L)	89.4 (39.0-167.1)	84.3 (38.0-140.3)	303.0 (115.8-344.0)	0.010
Procalcitonin (ng/mL)	0.22 (0.10- 0.64)	0.18 (0.09-0.47)	7.45 (1.61-26.11)	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	1.10 (0.82-1.62)	1.03 (0.77-1.47)	3.14 (2.23-6.39)	<0.001

The accuracy of biomarkers and MASCC score for predicting ICU admission and/or death, evaluated by ROC curve analysis, and optimal cutoff are listed in the followings tables:

	ROC AUC	p	95%CI		p*
MR-proADM	0.933	<0.001	0.888	0.977	-
CRP	0.801	<0.001	0.671	0.930	0.031
Procalcitonin	0.914	<0.001	0.859	0.970	0.476
MASCC score	0.790	<0.001	0.683	0.897	0.004

p\*: comparison vs. MR-proADM

	Cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
MASCC score	<21	70.6	70.2	30.8	96.1
MR-proADM (nmol/L)	>1.82	88.24	87.3	44.1	98.5
Procalcitonin (ng/mL)	>0.34	100	68.5	26.6	100
CRP (mg/L)	>250	64.7	91.3	45.8	95.8

**Conclusion:** In our study, MR-proADM was the biomarker with the highest discriminatory ability for a poor outcome in febrile neutropenia episodes, although without statistically significant difference in comparison to procalcitonin. Because adherence to guidelines is poor and MASCC score is not usually calculated in ED, both biomarkers might help to ED physicians for risk stratification of these patients.

#### Bibliografía:

- Taplitz RA. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(14):1443-1453.
- Saeed K. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. Crit Care. 2019;23(1):40.

## 276

### PRESENCIA DE LEVADURAS EN LÍQUIDO ¿PERITONEAL?

E. Martínez De La Puente Molina<sup>1</sup>, L.C. Jiménez Ros<sup>1</sup>, D. Jiménez González<sup>1</sup>, S. Del Corral Navarro<sup>1</sup>, M.D.C. Valladares Gómez<sup>1</sup>, P. Conde Rubio<sup>1</sup>, U. Blázquez Urtizberea<sup>2</sup>, A. El Moutawakil El Alami<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Cruces, Barakaldo; <sup>2</sup>Hospital Psiquiátrico de Zaldibar, Zaldibar.

**Introducción:** La peritonitis fúngica es una complicación grave, aunque poco frecuente, durante la diálisis peritoneal, que también puede darse tras otras intervenciones abdominales. Los episodios previos de peritonitis bacteriana, la antibioterapia o la inmunosupresión son los factores de riesgo más habituales. La microscopia del líquido peritoneal es la herramienta más rápida y útil ante la sospecha de infección fúngica. Las levaduras del género *Candida*, sobre todo *Candida albicans*, son responsables de la mayoría de los episodios; siendo otros hongos filamentosos menos habituales. El tratamiento requiere la administración de antifúngicos, considerándose el fluconazol como primera elección.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una mujer de 43 años con antecedentes de hipotiroidismo. Entre las intervenciones quirúrgicas previas destacar colecistectomía, dos cesáreas y ligadura tubárica. Recientemente ha sido intervenida también de un mioma uterino gigante (histerectomía). Una semana después la paciente refiere polaquiuria, disuria y hematuria, sin fiebre, que se acompaña distensión abdominal y pérdida de líquido de aspecto turbio a través de la vagina.

Se recibe en el laboratorio muestra de dicho líquido identificada como líquido peritoneal sin conocerse más datos sobre su origen. El análisis del líquido revela los siguientes valores:

Parámetro	Resultado
Glucosa	<4 mg/dL
Proteínas	0.3 g/dL
Hematíes	5500/μL
Células totales	6745/μL
Linfocitos	6 %
Neutrófilos	94 %
Creatinina	174.9 mg/dL

El líquido cumple criterios de revisión microscópica (células totales >250/μL) por lo que se realiza una tinción panóptica rápida y se observa al microscopio.

Las imágenes del líquido son llamativas mostrando la presencia de abundantes bacterias, levaduras e hifas y células poligonales de gran tamaño. Ante estos hallazgos, y consultando la historia clínica, desde el laboratorio se sospecha que el líquido a estudio podría ser una orina y se le amplía la creatinina.

**Discusión:** Posteriormente, a la paciente se le introduce un contraste a través de una sonda hasta la vejiga, evidenciándose su salida a través de la vagina. Se realizó también un TAC abdomino-pélvico que confirmó la presencia de una fistula vesico-vaginal.

Efectivamente el líquido enviado al laboratorio era



realmente una orina, con hallazgos perfectamente normales para este tipo de muestra como son la glucosa baja, creatinina elevada, levaduras, bacterias y células escamosas.

La correcta identificación de líquidos biológicos y la adecuada comunicación con el laboratorio por parte de los clínicos, puede suponer la diferencia entre un líquido peritoneal patológico y una orina normal sin mayor relevancia clínica.

277

### PROTEÍNAS EN LÍQUIDO ASCÍTICO COMO CRITERIO DE PAUTA DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

N. Muñoz Gómez, A. Redruello Alonso, R. Barquero Jiménez, L. De La Casa Domingo, M. Boufounas, N.M. Aguado Márquez, J. Docampo Cordeiro, M.L. Casas Losada.

*Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como una infección del líquido ascítico sin causa evidente. El diagnóstico se establece mediante cultivo bacteriano de líquido ascítico (LAS) positivo, recuento elevado de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en LAS ( $\geq 250$  células/mm<sup>3</sup>) y la exclusión de causas secundarias.

En pacientes sin PBE, pero con alto riesgo de desarrollarla, se recomienda profilaxis antibiótica cuando el paciente con cirrosis y ascitis presenta una concentración de proteínas en LAS  $< 1,5$ g/dL, junto con insuficiencia renal (creatinina sérica  $\geq 1,2$ mg/dL y/o nitrógeno uréico en sangre (BUN)  $\geq 25$ mg/dL y/o sodio sérico  $\leq 130$  mEq/L) o hepática (bilirrubina total  $\geq 3$ mg/dL y Child-Pugh score  $\geq 9$ )

**Objetivos:** Validar la utilización del método proteínas en orina/líquido cefalorraquídeo (UCFP) para determinación de proteínas en LAS por tener mayor sensibilidad (60–2500mg/l) que el método proteínas totales (PT)(20–120 g/l).

Validar los criterios de tratamiento profiláctico en pacientes con ascitis según los datos bioquímicos, correlacionándolos con los resultados positivos del cultivo microbiológico.

Comparar en qué casos el tratamiento profiláctico estaría indicado con cada método y cuál se ajusta mejor a las necesidades de manejo clínico del paciente con riesgo de desarrollar PBE.

**Material y métodos:** Se procesan 49 muestras de LAS por el método UCFP y por el método PT en la plataforma Advia Chemistry XPT (Siemens Healthcare).

El ensayo ADVIA Chemistry UCFP proporciona resultados de 6–250mg/dl, siendo lineal en dicho rango de concentraciones validado para orina y LCR. Mientras que PT es lineal desde 2–12g/dl para suero y plasma.

Se recogen datos de recuento PMN, sodio, BUN, creatinina, glucosa, LDH, urea, bilirrubina, albúmina, Child-Pugh score, y los resultados del cultivo microbiológico.

**Resultados:** Se excluyen aquellas muestras que cumplen criterios diagnósticos debido al alto recuento PMN (9 pacientes).

De las 40 muestras restantes, en 3 casos el estudio microbiológico resultó positivo.

De las 3 muestras positivas, si utilizamos el método UCFP, en todos los casos, siguiendo criterios descritos, se recomienda la pauta. Mientras que con el método PT en todos los casos el resultado es  $< 2$  g/dl, por lo que no habría datos suficientes para indicar tratamiento, al ser el punto de corte  $< 1,5$ g/dl.

Del total de cultivos negativos (37 muestras): mediante UCFP se obtuvieron un total de 19 muestras que no cumplían criterios para tratamiento (47,5% de VN). Mientras que en 18 casos sí se recomendaba dicha pauta (45% de FP). Utilizando el método PT, en 18 casos no se recomienda profilaxis (VN, 45%), pero en 19 el resultado de PT  $< 2$ g/dl, no es informativo para valorar la pauta o no del antibiótico.

**Conclusión:** Se comprueba que en 21 casos (42,9%) el método PT, no permite aplicar criterios clínicos para la profilaxis antibiótica, por lo que el método de elección sería UCFP ya que clasifica correctamente al 100% de los pacientes con cultivo positivo, los cuales con método PT no se podría valorar tratamiento.

Desde laboratorio, debemos cumplir con las necesidades clínicas a la hora de elegir la metodología que mejor se ajuste al estudio de los algoritmos diagnósticos y tratamiento, por ello se elige el método UCFP para el estudio de proteínas en LAS.

#### Bibliografía:

- Navasa, M. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterología y hepatología*, 2001, 24(1), 37–46.
- Gallego, A. et al. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y empiema bacteriano espontáneo (EBE). Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2021.

278

### SISTEMA DE APOYO A LA DECISIÓN CLÍNICA (CDS) PARA LA IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE SEPSIS EN EL PACIENTE URGENTE

R. Torreblanca, Á. Blasco, M. López Garrigós, L. Martínez Racaj, J.M. Salinas, A. Selva Mora, M.D.P. Muñoz Villalba, E. Flores.

*Hospital Universitario de San Juan de Alicante-Sant Joan d'Alacant, San Juan (Alicante).*

**Introducción:** La sepsis es una enfermedad grave cuya mortalidad aumenta exponencialmente a medida que se retrasa el tratamiento. Ha habido muchos intentos para una identificación temprana entre la multitud de pacientes que acuden al servicio de urgencias (SU), para así obtener una prescripción antibiótica más rápida. Se decidió en consenso con los médicos de SU, diseñar una intervención basada en CDS para la identificación temprana de sepsis. Hubo intentos anteriores en nuestra institución sin éxito.

**Objetivo:** El objetivo es mostrar cómo se diseñó una intervención basada en CDS para alertar de sepsis en pacientes de SU y el proceso de su implementación en estrecha colaboración con el médico del SU.

**Métodos:** El laboratorio clínico, ubicado en un Hospital Universitario de 396 camas, cubre una población de 234.403 habitantes y atiende a pacientes ingresados, ambulantes y de urgencias. El diseño de la intervención tuvo tres fases en 3 reuniones consecutivas con los médicos de SU. En una primera reunión se decidió que en cada paciente de SU mayor de 18 años con una solicitud de laboratorio, CDS consultaría los datos necesarios para calcular la puntuación del SOFA en la historia clínica electrónica (HC) y en el sistema de información de laboratorio (SIL). También se acordó realizar una revisión posterior de la HC cuando la

puntuación SOFA fuera  $\geq 2$ .

En una segunda reunión, y en base a los resultados anteriores, se optó por realizar un estudio prospectivo que incluyera pacientes con una puntuación SOFA  $\geq 4$  y con al menos 2 órganos comprometidos, así como también revisar retrospectivamente sus HC para investigar los casos reales de sepsis, los tiempos de alerta y de la prescripción de antibióticos. En una tercera reunión con médicos de SU, y en base a los resultados del estudio prospectivo previo al diseño, se acordó un diseño definitivo de intervención.

Los resultados del estudio prospectivo consistió en el número total de pacientes estudiado, el número de alertas de sepsis y de casos reales de sepsis, así como el cálculo de la tasa de resultados falsos positivos (RFP). También se anotó el lapso de tiempo entre la alerta de sepsis y la prescripción del antibiótico. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital. El estudio fue realizado durante 3 meses.

**Resultados:** El CDS revisó 1009 pacientes de urgencias, lo que resultó en 49 alertas de sepsis y 16 casos reales de sepsis confirmados. La tasa de RFP fue del 65 % y no se pasó por alto ningún caso de sepsis. El lapso de tiempo entre la alerta de sepsis y la prescripción del antibiótico fue de 2 horas. Para el diseño final de la intervención se decidió informar de alerta de sepsis cuando SOFA  $>4$  y al menos 2 órganos comprometidos.

**Conclusión:** Se presenta una intervención para detectar automáticamente pacientes con sepsis en el servicio de urgencias. El éxito de dicha intervención es el diseño y la implementación en estrecha comunicación con el médico de SU para personalizarse de acuerdo con el entorno de urgencias.

#### Bibliografía:

1. Evans L, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021, Critical Care Medicine, 49-11, p. e1063-143.
2. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentations, diagnosis and prognosis. UpToDate. Consultado en marzo de 2023.

279

### SUPAR COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON COVID19

M. Piqueras Rodríguez, R. Alonso Díaz, J. Tortosa Carreres, R. Méndez Ocaña, A.M. Latorre Campos, P. Gonzalez Jiménez, R. Menéndez Villanueva.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción:** El receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) participa en diferentes procesos inmunológicos como son la adhesión celular, migración, quimiotaxis, proteólisis o activación del sistema inmunitario. La elevación de este biomarcador en contexto de cualquier evento que active las funciones efectoras del sistema inmunitario se correlaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad en diferentes enfermedades agudas y crónicas<sup>1,2</sup>.

En la neumonía por COVID19 tiene lugar una activación del sistema inmunitario con elevación de diferentes reactantes de fase aguda. En estudios previos se ha observado que el suPAR puede ser de utilidad a la hora de predecir el riesgo

de desarrollar COVID19 grave, relacionándose sus valores con la gravedad del cuadro<sup>3</sup>.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de suPAR como biomarcador pronóstico de gravedad en pacientes con COVID19.

**Materiales y métodos:** Se seleccionaron muestras plasma-EDTA de pacientes con COVID19 extraídas en las primeras horas tras admisión en el servicio de urgencias de nuestro hospital entre julio de 2020-enero 2021.

Se consideraron como variables de gravedad éxitus e ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Para la determinación del biomarcador suPAR, se utilizó el kit de reactivos suPARnostic®TurbiLatex de Virogates en los equipos Alinity c de Abbot Diagnostics®.

El estudio estadístico se realizó con el software RStudio(versión 4.2.2). La normalidad de las variables se evaluó empleando la prueba de Shapiro-Wilk y los niveles de suPAR entre grupos se analizaron con la prueba de U de Mann-Whitney. El punto de corte óptimo (PCO), área bajo la curva (AUC), sensibilidad(S), especificidad(E), valor predictivo negativo(VPN) y valor predictivo positivo(VPP) se calculó por curvas ROC.

**Resultados:** Se analizaron un total de 170 pacientes. Ninguna de las variables estudiadas mostró una distribución normal(valor de  $p < 0,001$ ). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con valores de suPAR más elevados en los pacientes que resultaron éxitus o ingresaron en UCI (Tabla 1). Asimismo, para la variable éxitus se obtuvo un AUC con buen poder discriminatorio (0,86; IC=0,78-0,95) y un PCO de 6,15 ng/mL(VPN= 100%, VPP=13% S= 100%, E=42%). Por otro lado, para la variable de ingreso en UCI el AUC presentó un valor discreto de discriminación(0,71; IC=0,60-0,83) y el PCO fue de 3,3 ng/mL(VPN= 100%, VPP=10%, S= 100%, E=82%).

	Ingreso en UCI	No ingreso en UCI	Exitus	No éxitus
n	19	151	10	160
Media edad (años)	56	53	77	52
Distribución por sexo:				
· n Hombres	9	75	8	76
· n Mujeres	10	76	2	82
Mediana SuPAR (ng/mL)	7,9	5,2	12,4	5,25
Valor p (U Mann-Whitney)	0,01		<0,001	

Tabla 1. Demográficos y resultados de los pacientes en función de las variables éxitus e ingreso en UCI.

**Conclusiones:** El biomarcador suPAR puede ser utilizado como marcador pronóstico en pacientes con COVID19 dado que presenta buen poder discriminatorio para el riesgo de éxitus. No obstante, presenta moderada utilidad como marcador pronóstico de ingreso en UCI. La determinación de suPAR en la analítica urgente puede orientar al clínico en la toma de decisiones y manejo del paciente con COVID19 puesto que valores inferiores al PCO (6,15mg/dL) sugieren un cuadro de menor gravedad.

#### Bibliografía:

1. Schultz M, et al. Early Discharge from the Emergency Department Based on Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (su-PAR) Levels: A TRIAGE III Substudy. Dis Markers. Vol 2019, 2019.
2. Eugen-Olsen, J. et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer,

cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern. Med.* Vol 268, 2010 pp 296–308.

- Lippi, Giuseppe, et al. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med.* Vol 59, 2021, pp 413-415.

280

### UTILIDAD DE LOS COMPUESTOS VOLÁTILES EN ORINA EN LA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL POR *MYCOPLASMA GENITALIUM*

R. Rubio Sánchez<sup>1</sup>, R. Ríos Reina<sup>2</sup>, S. Lobón Moles<sup>1</sup>, C. Ubeda<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera; <sup>2</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** anualmente se producen 376 millones de nuevas infecciones de transmisión sexual (ITS) según la Organización Mundial de la Salud y, debido a que *Mycoplasma genitalium* (MG) no se encuentra entre las bacterias más prevalentes, las guías de manejo de ITS no recomiendan claramente su detección, por lo que no está implementada en la mayoría de los laboratorios de microbiología. Debido a esto, muchas infecciones causadas por MG están siendo tratadas con dosis de azitromicina apropiadas para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, pero insuficientes para MG, contribuyendo al desarrollo de resistencia a los macrólidos. Los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) están siendo estudiados por su utilidad en la detección de bacterias de transmisión sexual, como *Trichomonas vaginalis*, y podrían servir como método diagnóstico alternativo para aplicarlo a un mayor número de pacientes de forma rutinaria.

**Objetivos:** estudiar los VOCs presentes en orina para identificar potenciales biomarcadores de la presencia de MG.

**Material y Método:** 12 muestras de orina positivas y 10 negativas se analizaron mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) después de la microextracción en fase sólida con espacio de cabeza (HS-SPME). Posteriormente se realizó un análisis de componentes principales (PCA) y un análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA), antes de analizar

los VOCs que solo se producían en las muestras infectadas.

**Resultados:** 20 VOCs estaban relacionados con las muestras con presencia de MG, sobre todo el 1-tridecanol. Este alcohol estaba presente en el medio de transporte y fue consumido en todas las muestras, aunque esta disminución fue menos apreciable en las muestras positivas que en las negativas.

Varios alcoholes formados por cadenas de 12 carbonos (2-dodecanol, 3-dodecanol, 4-dodecanol y 5-dodecanol) aumentaron en la orina de los pacientes infectados. Otros compuestos formados por una cadena de 12 carbonos, como el 4,6-dimetildodecano y el acetato de dodecilo, también fueron producidos en las muestras positivas.

Además del 4,6-dimetildodecano, otros alcanos como el 4-metiltetradecano y el 2-metilpentadecano también se habían formado en la orina de pacientes con esta ITS.

**Conclusión:** el 1-tridecanol pertenece a los alcoholes grasos de cadena larga y se ha detectado principalmente en heces como biomarcador de enfermedades gastrointestinales, siendo la primera vez que se relaciona su presencia en orina con una ITS.

La disminución del dodecanol presente en el medio de transporte pone de manifiesto la posible existencia de enzimas aldehído-reductasas que estarían reduciendo este aldehído dando lugar a los C12-alcoholes.

La síntesis de alcanos fue identificada por primera vez en cianobacterias y no es frecuente en bacterias, por lo que, aunque se desconoce el mecanismo de formación de 4-metiltetradecano y 2-metilpentadecano, su formación en la orina podría estar relacionada con la presencia de MG.

En definitiva, los VOCs identificados en muestras de orina con presencia de MG podrían ser utilizados para el diagnóstico de esta ITS, a través de métodos como las narices electrónicas que permiten un análisis rápido y sencillo, pudiendo ser utilizado en la cabecera del paciente (POCT).

#### Bibliografía:

- Rubio-Sánchez R, et al. Identification of volatile biomarkers of *Trichomonas vaginalis* infection in vaginal discharge and urine. *Appl Microbiol Biotechnol* 2023;107(9):3057-3069.
- Garner CE, et al. Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease. *FASEB J* 2007;21(8):1675-88.
- Coates RC, et al. Characterization of cyanobacterial hydrocarbon composition and distribution of biosynthetic pathways. *PLoS One* 2014;9(1):e85140.

## MICROBIOLOGÍA

281

**¿ES ÚTIL LA HIPERPROTEINEMIA COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO INDIRECTO DE INFECCIÓN POR VIH?**

M.D. Martín Martínez, G. García De La Rosa, J. Rodríguez Afonso, N. Hernando Parreño, R. Pérez Rodríguez.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

**Introducción:** En diversos estudios se ha descrito la presencia de valores elevados de proteínas totales en pacientes infectados por el VIH. Se puede asumir que dicho aumento se debe al incremento de las globulinas, más específicamente de la fracción gammaglobulina. Esto es debido a la respuesta inmunológica de tipo humoral que se produce en los estadios tempranos de la infección, en los que se produce una activación policlonal de los linfocitos B y que trae como resultado una hipergammaglobulinemia de tipo policlonal. La hiperproteinemia, por tanto, se ha propuesto como marcador indirecto de infección por VIH.

**Objetivos:** Comprobar el grado de hiperproteinemia en los pacientes con VIH y evaluar la utilidad y rentabilidad de la misma como marcador diagnóstico de la infección VIH.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de niveles de proteínas totales analizadas en pacientes naïve con diagnóstico de infección por VIH entre el período comprendido del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019. Los pacientes que presentaban patologías concomitantes que pudieran afectar el perfil proteico, tales como gammapatías monoclonales, amiloidosis, hepatitis B y hepatitis C, fueron excluidos del estudio.

Se recogieron los datos demográficos (edad y sexo) y datos clínicos (otras patologías y coinfecciones) a través del Sistema de Información Hospitalaria (HIS), y los relacionados con parámetros de laboratorio del Sistema Informático de Laboratorio (LIS). Los niveles de proteínas totales se analizaron utilizando un analizador automatizado modelo Cobas 6000 (Roche Diagnostics®).

**Resultados:** Un total de 126 pacientes con diagnóstico de VIH fueron finalmente incluidos en el estudio. La mediana de edad fue de 38 años, siendo el 89% varones. La mediana de proteínas totales fue de 7,76 g/dL (donde el rango intercuartílico fue 7,48- 8,07) y solo 8 pacientes de los 126 analizados mostraron valores de proteínas por encima del límite superior de normalidad (8,7 g/dL), un 6,35 % de los pacientes.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, y en contra de lo publicado en la literatura, la hiperproteinemia es un hallazgo analítico infrecuente. Más del 93% de los pacientes estudiados presentaron valores de proteínas dentro de la normalidad.

Por tanto, no parece prudente la utilización de los niveles de proteínas séricas como marcador indirecto de la infección por VIH, al menos hasta que se confirme o descarte la tendencia de nuestros resultados con investigaciones más exhaustivas.

**Bibliografía:**

- Juan, F., San, G., Agustí, M., Busquets, P., & Pascual Hernández, Á. (s. f.). *Volumen 29, Especial*

*Congreso 2, Noviembre 2011.* Gesida-seimc.org. Recuperado 13 de mayo de 2023, de <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/03/gesida2011-IIIcongresocomunicaciones.pdf>

- Linares, M. E., Bencomo, J. F., Pérez, L. E., & Barrera, O. (2002). Influencia de la infección por VIH/sida sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *Biomedica: Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 22(2), 116. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v22i2.1150>

282

**A PROPÓSITO DE UN CASO: CANDIDA NIVARIENSIS EN LÍQUIDO PERITONEAL**

M.F. Font Picó, F. Ballester Bastardie, M. Cárcel Pérez, J. Sánchez Cortés, B. Canivell Movilla, J.P. Sánchez Marín.

Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

**Introducción:** La candidiasis intraabdominal es la segunda forma de candidiasis invasora más frecuente. Se define por el aislamiento de *Candida spp.* en una muestra de líquido peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada y factores de riesgo.

En los últimos años, han aumentado las infecciones fúngicas invasoras por *Candida* no albicans en los pacientes sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal. Recientemente, se han descrito 2 especies con características fenotípicas muy similares dentro del complejo de *Candida glabrata*, *Candida nivariensis* y *Candida bracarensis*. Su aislamiento tiene gran importancia, ya que pueden presentar problemas en la identificación mediante métodos convencionales y una mayor resistencia a fluconazol.

**Exposición del caso:** Mujer de 38 años que acude a urgencias por presentar un cuadro de dolor abdominal agudo de 12 horas de evolución. Refirió haber sido intervenida de cirugía bariátrica hace dos meses en la India. Se realizó un TC abdominal y se observó peritonitis secundaria a perforación en la anastomosis gastroyeyunal, se indicó intervención quirúrgica urgente. Se realizó la intervención mediante laparoscopia, se confirmó peritonitis purulenta, se aspiró el líquido peritoneal para cultivo. Se inició rápidamente tratamiento con piperacilina-tazobactam y fluconazol. El cultivo de líquido peritoneal resultó positivo para *Candida nivariensis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Citrobacter freundii*. Las cepas se identificaron mediante MALDI-TOF (bioMérieux). La cepa de *C. nivariensis* se confirmó por MALDI-TOF (Bruker) y se realizó el panel Sensititre YeastOne, que resultó sensible a fluconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina, pero resistente a otros triazoles. 13 días después de la intervención, se realizó un cultivo de la herida por dehiscencia que resultó positivo para *Candida nivariensis*. A los 14 días, se finalizó el tratamiento antibiótico y la paciente fue dada de alta.

**Discusión:** Las consecuencias clínicas de las candidiasis invasoras son muy graves, su aparición aumenta la estancia hospitalaria y los pacientes presentan mayor riesgo de mortalidad que aquellos pacientes que padecen una infección nosocomial bacteriana.

El diagnóstico de candidiasis peritoneal por *C. nivariensis* es una etiología raramente descrita en la bibliografía. Es

importante comenzar un tratamiento empírico precoz. Se remarca la importancia de identificar correctamente la cepa de *Candida*, ya que la *C. nivariensis* es un patógeno emergente y presenta mayor frecuencia de resistencia a fluconazol.

#### Bibliografía:

- Borman AM, Petch R, Linton CJ, Palmer MD, Bridge PD, Johnson EM. *Candida nivariensis*, an emerging pathogenic fungus with multidrug resistance to antifungal agents. *J Clin Microbiol*. 2008 Mar;46(3):933-8.
- Figueiredo-Carvalho MHG et al. First description of *Candida nivariensis* in Brazil: antifungal susceptibility profile and potential virulence attributes. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, v. 111, n. 1, p. 51-58, Jan 2016.

## 283

### A PROPÓSITO DE UN CASO: SOSPECHA DE TIBOLA

L.D.C. Vicente Pérez, C. Sarvisé Buil, F.F. Gómez Bertomeu, O. Calavia, M.J. Maldonado Toral, C. Requena Trigerero, M. Galofré Giral, M.V. Rivera Moreno.

*Hospital Joan XXIII, Tarragona.*

**Introducción:** *Rickettsia* es un género de bacterias Gram negativas intracelulares obligadas que pueden causar diversas enfermedades en humanos y otros animales. Estas bacterias son transmitidas a través de la picadura de garrapatas y otros artrópodos. Las enfermedades causadas por *Rickettsia* se conocen como rickettsiosis y pueden variar desde enfermedades leves y autolimitadas, como el TIBOLA (*Tick-Borne Lymphadenopathy*) hasta enfermedades graves y potencialmente mortales, como el tífus epidémico y el tífus murino.

**Exposición del caso:** Niña de 4 años acude al servicio de urgencias de pediatría por cuadro febril de 24 horas de evolución, acompañado de cefalea, dolor abdominal e hiperemia conjuntival. La familia refiere picadura de garrapata 6 días antes.

En la exploración física, se observa que presenta un buen estado general, no se observa exantema pero se evidencia en cuero cabelludo una escara necrótica rodeada de eritema, así como múltiples adenopatías laterocervicales.

Para descartar faringoamigdalitis se realiza streptotest que es negativo y antígeno de adenovirus, gripe y VRS que son negativos.

La analítica de sangre muestra elevación de reactantes de fase aguda (PCR de **8.10 mg/dL** (0.00 - 1.00 mg/dL) y PCT de **0.41 ng/mL** (0-0.5 ng/mL), siendo el resto de bioquímica y hemograma normal.

Ante la sospecha de TIBOLA, se recogen para el diagnóstico muestras de sangre total (para la serología y PCR) y muestra de la escara (para PCR), que se envían al laboratorio de referencia.

La detección de DNA de *Rickettsia* en sangre total por PCR resultó negativa así como la serología (IgG+IgM) para la *Rickettsia conorii*. Sin embargo, la PCR de la escara resultó positiva. Por lo tanto, se solicitó la identificación de la especie por secuenciación, revelando que se trataba de *Rickettsia slovaca*.

**Discusión:** Según el *European Centre for Disease*

*Prevention and Control* (ECDC), la incidencia de rickettsiosis ha disminuido desde el año 2000, sin embargo, en nuestro medio están cobrando protagonismo a raíz de nuevas especies descritas en los últimos años.

Recientemente se incluye en el diagnóstico diferencial de las enfermedades transmitidas por garrapatas la entidad llamada TIBOLA o DEBONEL (dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy), enfermedad transmitida por una garrapata y producida principalmente, por *R. slovaca* y que comparte similares características clínicas con la fiebre botonosa mediterránea.

El TIBOLA podría ser una patología infradiagnosticada debido a la falta de sospecha clínica y a la dificultad de acceso a las pruebas diagnósticas específicas necesarias.

En este caso particular, el contacto con el laboratorio fue crucial para una correcto diagnóstico e identificación de especie ya que las serologías son negativas en los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas precisando la demostración de seroconversión a las 2-4 semanas.

Además existe reactividad cruzada entre *R. conorii* y *R. slovaca* dificultando el diagnóstico etiológico y la entidad.

La consulta con el laboratorio orientó en la realización de las pruebas más apropiadas extrayendo la muestra de la escara para PCR a falta de tener la garrapata, la cual resultó positiva, confirmando así la sospecha clínica inicial.

## 284

### ADA AUMENTADO EN UN PACIENTE CON MENINGITIS TUBERCULOSA: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Oliva Sánchez, C. Rabanal Álvarez, G. Calero Rodríguez, L. López Montoro, J. Arbeteta Juanis.

*Hospital Universitario, Guadalajara.*

**Introducción:** La meningitis tuberculosa es una infección del sistema nervioso central (SNC) causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis cplx*. Es una complicación producida en adultos por la reactivación de la infección en pacientes con inmunodeficiencia debido a la edad, cáncer o el virus de la inmunodeficiencia humana.

**Exposición del caso:** Paciente de 61 años, con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin (LNH) linfocítico de célula pequeña en septiembre de 2022. En febrero de 2023 presenta un cuadro de fiebre de predominio vespertino acompañada de tos leve con expectoración blanquecina ocasional con aumento de adenopatías y sudoración nocturna. Quantiferon positivo en diciembre de 2022.

Se decide ingreso a cargo del Servicio de Hematología para un estudio de progresión/transformación de su enfermedad. Se le realiza una analítica en la que se objetiva una alteración del perfil hepático con elevación de PCR, leucocitosis y monocitosis con un 43% de células de talla grande; muy sugestivo de Linfoma de célula grande leucemizado. En el inmunofenotipo (IF) destaca un incremento notable de la expresión periférica de leucemia linfocítica crónica B (LLC-B) atípica.

Se extrae muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el que tras citocentrifugación se observan abundantes linfocitos de talla grande y por IF un 18% de células B CD5+ con IF aberrante. Se extrae nuevamente LCR a las 48h y se objetiva abundante celularidad con neutrofilia marcada y disminución de las células B CD5+. Ante la persistencia

de cuadro febril y signos meníngeos se solicita un TAC urgente y pruebas microbiológicas (PCR múltiple, cultivo y tinción de Gram) con resultado negativo. Se realiza una tercera punción lumbar (LP) a los 4 días, observándose una disminución de neutrófilos con persistencia de linfocitos T y descenso de linfocitos B aberrantes. A los 6 días se vuelve a realizar una LP con aumento de los LB de su LNH. Debido a la presencia de síntomas neurológicos se amplía el estudio de adenosina desaminasa (ADA) en LCR y se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) en la que describen cuatro pequeñas lesiones cerebrales. Se solicita PCR en LCR para descartar toxoplasmosis.

Se obtiene un resultado de ADA de 13 U/L y de 14 U/L en una segunda determinación de LCR. Se realiza la PCR de micobacterias con resultado positivo. Finalmente se diagnostica al paciente de Meningitis tuberculosa. Semanas más tarde se observa crecimiento de la bacteria en el cultivo de LCR.

**Conclusión:** El apoyo del laboratorio en el seguimiento y diagnóstico diferencial de cualquier patología es fundamental. El hallazgo de ADA elevado es lo que permite, junto a la clínica y los resultados de RMN, solicitar una PCR de micobacterias con un resultado positivo confirmando el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

#### Bibliografía:

- Kumar Garg, R. (2022). "Tuberculous meningitis: Clinical manifestations and diagnosis" In, Bernardo J. (Ed). UpToDate. Retrieved June 29, 2022, from <https://www.uptodate.com.sescam.a17.csinet.es/contents/tuberculous-meningitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>.

## 285

### ANÁLISIS DE CASOS DE BACTERIEMIA POR *SALMONELLA SPP*

M. Santamaría López, P.A. Izquierdo Sayed, A.M. Quesada Marín, R. Cerdà Sevilla, W.E. Sánchez-Yebra Romera.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

**Introducción:** Las bacterias del género *Salmonella* son microorganismos gram-negativos, móviles y anaerobios facultativos pertenecientes a la familia de las *Enterobacteriaceae*. Dicho género se compone de dos especies: *Salmonella bongori* y *Salmonella enterica*. Esta última incluye alrededor de 2500 serotipos susceptibles de causar enfermedad en el ser humano, que podemos dividir en cepas tifoideas (serotipos Typhi y Paratyphi A, B y C) y no tifoideas. Los serotipos de *Salmonella* no tifoidea son causantes de enterocolitis autolimitada en la mayoría de personas inmunocompetentes del mundo desarrollado. La bacteriemia secundaria a este proceso es poco común en individuos no inmunodeprimidos, con una baja tasa de mortalidad (0.0003–0.003%). La morbimortalidad aumenta en países en vías de desarrollo.

**Objetivos:** Análisis de los casos de bacteriemia por *Salmonella spp* en nuestra área sanitaria.

**Material y método:** Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de bacteriemia por *Salmonella spp* desde junio de 2022 hasta febrero de 2023. Los datos se obtuvieron mediante una búsqueda en nuestro SIL (Modulab). La identificación de *Salmonella spp* se realizó mediante MALDI-TOF y/o sistema de microdilución MicroScan WalkAway

(Beckman Coulter) junto con el estudio de sensibilidad antibiótica. El serotipado se realizó en el Centro Nacional de Microbiología. Los datos se analizaron con el programa Microsoft Excel.

**Resultados:** Durante este período, se detectaron 8 casos de bacteriemia por *Salmonella spp*. Hubo 3 pacientes en edad pediátrica (1, 3 y 14 años), el resto tenían entre 52-75 años. En cuanto a los antecedentes personales de los mismos, cabe destacar que 3 de ellos se encontraban en tratamiento quimioterápico y un paciente presentaba una alfa talasemia. Uno de los pacientes había consumido mayonesa casera días antes. Además de hemocultivos positivos en todos los pacientes, a 5 de ellos se solicitó coprocultivo, siendo positivo en 4. En cuanto a su identificación, 3 fueron *Salmonella enterica* subespecie *enterica* serotipo Chester 4,12:e,h:e,n,x, en otros 3 se identificó *Salmonella enterica* subespecie *enterica* serotipo Enteritidis 9,12:g,m:-, otro fue *Salmonella enterica* subespecie *enterica* serotipo Stanleyville 4,12,27:z4,z23:1,2, y un último se trató de *Salmonella enterica* subespecie *diarizonae* serotipo 48:i:z, el único de una subespecie diferente a la *enterica*. El mayor número de resistencias antibióticas lo presentó el serotipo Stanleyville, identificado en un varón de 3 años con alfa talasemia: fue resistente a ampicilina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, levofloxacino, ácido nalidixico y trimetoprim-sulfametoxazol. En lo que respecta a la evolución de estos pacientes, 4 fallecieron poco después del diagnóstico, 3 de los cuales eran los que estaban recibiendo quimioterapia. El resto se recuperó tras recibir tratamiento antibiótico.

**Conclusiones:** A pesar de que en nuestro medio no es común la enfermedad invasiva por *Salmonella*, llama la atención la detección de 8 casos en un período inferior a un año, 4 de los cuales acabaron con el fallecimiento de los pacientes, no todos ellos inmunocomprometidos. El estudio de estos casos es necesario para definir factores de riesgo y descubrir posibles focos de contaminación alimentaria, así como para la detección de cepas multirresistentes.

#### Bibliografía:

1. Gilchrist JJ, MacLennan CA. Invasive Nontyphoidal *Salmonella* Disease in Africa. *EcoSal Plus*. 2019;8(2):10.1128/ecosalplus.ESP-0007-2018. doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0007-2018.
2. Haselbeck AH, Panzner U, Im J, Baker S, Meyer CG, Marks F. Current perspectives on invasive nontyphoidal *Salmonella* disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(5):498-503. doi:10.1097/QCO.0000000000000398
3. Balasubramanian R, Im J, Lee JS, et al. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(6):1421-1426. doi:10.1080/21645515.2018.1504717

## 286

### ANTÍGENO DE SUPERFICIE VIRUS HEPATITIS B CUANTIFICADO CORRELACIÓN ENTRE DOS INMUNOANÁLISIS Y CON LA CARGA VIRAL VHB

A. Cebollero Agusti, S. Miró Cañis, M. Crabonell Prat, G. Celma Obiols, Y. Poliakiova Mazneva, M.Á. Benítez Merelo.

CLILAB Diagnostics, Vilafranca del Penedès.

**Introducción:** El tratamiento de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B (VHB) se ha basado en la terapia con interferón, pero la aparición de los análogos de nucleótidos (ANs), mejor tolerados y con alta barrera genética a la resistencia, lo están sustituyendo.

Para monitorizar la respuesta al tratamiento se usa la carga viral VHB, pero recientemente algunos estudios han sugerido la utilidad de los ensayos cuantitativos para HBsAg (qHBsAg) para identificar los pacientes candidatos a tratamiento anti VHB, para estimar la duración del tratamiento, así como predecir la respuesta sostenida tras la suspensión.

EL qHBsAg refleja la cantidad y la actividad transcripcional del ADNccc localizado en el núcleo de los hepatocitos infectados por VHB, y sólo cuando este material es erradicado, se puede considerar que la infección ha desaparecido y por lo tanto se puede suspender el tratamiento. Aunque todavía no se ha establecido un valor de corte, un nivel de qHBsAg <100 UI/mL parece predecir dicha respuesta sostenida.

**Objetivos:** Valorar la correlación diagnóstica en los pacientes entre dos inmunoensayos qHBsAg, así como la correlación entre la carga viral VHB y qHBsAg.

**Método:** Se analizaron 78 muestras de portadores crónicos VHB con los ensayos: LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant (L\_Quant) mediante el equipo Liaison XL (Diasorin Iberia), Elecsys HBsAg II quant II (E\_quantII) mediante el equipo cobas e411 (Roche Diagnostics, Alemania), la carga viral del VHB se realizó con el analizador Alinity (Abbott Laboratories, Irlanda).

L\_Quant, presenta un Intervalo de medición del HBsAg entre 0,030-46000 UI/mL a una dilución 1:400.

E\_quantII, presenta un Intervalo de medición de 0,050-52000 UI/mL a una dilución 1:400.

Para ambos test el valor límite que discrimina entre la presencia y la ausencia de HBsAg es 0,05 UI/mL.

El rango de cuantificación de la carga viral para el ensayo estudiado es <10-10000000 UI/mL.

El estudio estadístico realizado fue mediante la prueba de Pearson con el programa estadístico SPSS. Se considera la correlación como significativa si la  $p < 0,05$ . En lo que al valor de  $r$  se refiere, entre 0 y 0,10 se considera correlación inexistente, entre 0,10 y 0,29 débil, entre 0,30 y 0,50 moderada y entre 0,50 y 1,00 fuerte.

**Resultado:** De los 78 pacientes, el valor medio de qHBsAg para L\_Quant  $\mu = 6084,00$  UI/mL, E\_quantII  $\mu = 4529,18$  UI/mL, y VHB-DNA  $\mu = 1250946,38$ .

Los coeficientes de correlación encontrados fueron: entre L\_Quant y E\_quantII:  $r = 0,937$  ( $p < 0,001$ ), entre L\_Quant y VHB-DNA:  $r = 0,227$  ( $p = 0,046$ ) y entre E\_quantII y VHB-DNA:  $r = 0,416$  ( $p < 0,001$ ).

30 pacientes presentaron VHB-DNA indetectable o <10 UI/mL con valores de qHBsAg >100 UI/mL.

**Conclusiones:** El qHBsAg no es un inmunoensayo que sirva para predecir la carga viral de VHB, pero sí que es un ensayo complementario, ya que ante pacientes con cargas virales indetectables y qHBsAg positivos, se les debe suspender el tratamiento con mucha precaución, y con un mayor seguimiento para detectar una posible recidiva.

#### Bibliografía:

- Manuel Rodríguez, María Buti, Rafael Esteban, Sabela Lens, Martín Prieto, Emilio Suárez y Javier García-Samaniego. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la

hepatitis B (2020). Gastroenterología y Hepatología 2020;43(9):559-587.

## 287

### BENEFICIO DE UTILIZACIÓN DE PCR MÚLTIPLE PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGOENCEFALITIS EN EL LABORATORIO DE HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

K. Sidak, R. Pérez Tanoira, C. García Bertolin, F. Pérez García, A. González Sarria, A. Blanco Hernández, M. Linares Rufo, J.A. Cuadros González.

*Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.*

**Introducción:** Las infecciones del sistema nervioso central presentan una alta morbimortalidad lo que requiere un rápido diagnóstico etiológico e instauración del tratamiento adecuado. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) son lentos y de bajo rendimiento. Por otro lado, la celularidad y bioquímica del LCR ayudan a diferenciar infección vírica de bacteriana, pero no son definitivas.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del panel Meningitis/Encefalitis (ME) FilmArray® (BioFire® ME, BioFire Diagnostics) en el diagnóstico de meningitis/encefalitis en el laboratorio de Microbiología de un hospital secundario de Madrid, su impacto en el tratamiento antimicrobiano y correlacionar esta técnica con los parámetros habituales de LCR como celularidad, proteínas y ratio de glucosa.

**Materiales y métodos:** Comparar los resultados del cultivo y bioquímica de LCR de 196 pacientes con sospecha de meningitis/encefalitis, a los que se les realizó el panel ME FilmArray® desde 20 de julio de 2018 hasta 31 de diciembre de 2022. El panel ME FilmArray® permite un diagnóstico rápido y analiza simultáneamente 14 patógenos, incluyendo bacterias (n=6), virus (n=7) y levaduras (n=1).

**Resultados:** De las 196 muestras procesadas de LCR, 32 (16,33%) resultaron positivas. Se detectaron los siguientes microorganismos: virus varicela zóster [10 (31,2%)], enterovirus [8 (25%)], Streptococcus agalactiae [4 (12,5%)], Listeria monocytogenes [3 (9,3%)], Cryptococcus neoformans/gatii [2 (6,2%)] y Streptococcus pneumoniae [2 (6,2%)], citomegalovirus [1 (3,2%)], virus del herpes humano 6 [1 (3,2%)], Haemophilus influenzae [1 (3,2%)]. La mediana de edad fue de 42 (IQR: 65,5) años, 129 (65,8%) eran hombres. Los casos de meningitis bacteriana se confirmaron con el cultivo, excepto tres casos de S. agalactiae, que habían recibido tratamiento antibiótico antes de su análisis.

En las muestras positivas de pacientes adultos se obtuvieron los siguientes resultados (medianas): recuento de leucocitos, 194/ $\mu$ l (IQR: 613,5); proteínas, 105 mg/dl (IQR: 202,3); ratio de glucosa LCR/sangre, 0,47 (IQR: 0,54). En pacientes pediátricos las medianas fueron: recuento de leucocitos, 26,5/ $\mu$ l (IQR: 96); proteínas, 49 mg/dl (IQR: 28,3); ratio de glucosa LCR/sangre, 0,61 (IQR: 0,24).

En las muestras negativas de pacientes adultos se obtuvieron los siguientes resultados (medianas): recuento de leucocitos, 11/ $\mu$ l (IQR: 64,3); proteínas, 57 mg/dl (IQR: 48,5); ratio de glucosa LCR/sangre, 0,62 (IQR: 0,14). En pacientes pediátricos, recuento de leucocitos, 10,5/ $\mu$ l (IQR: 61,5); proteínas, 49 mg/dl (IQR: 45,8); y ratio de glucosa LCR/sangre, 0,61 (IQR: 0,19).

El tiempo medio de respuesta desde la extracción de la

muestra fue de 120 minutos.

En 9 de los 32 casos se suspendió el tratamiento antibiótico (5 de etiología viral) o se modificó dicho tratamiento (4).

**Conclusiones:** El panel ME FilmArray® permite detectar con rapidez los principales agentes de meningitis y encefalitis y ayuda a establecer un tratamiento adecuado, evitando en casos de etiología vírica el uso innecesario de antibióticos. Es especialmente útil en pacientes críticos, inmunodeprimidos, con tratamiento previo con antibióticos o baja celularidad. La escasa complejidad en el manejo de la muestra hace de esta tecnología, una herramienta muy asequible para su implantación en cualquier laboratorio de Microbiología.

#### Bibliografía:

1. Marcilla-Vázquez C. Meningitis víricas neonatales. Importancia de la reacción en cadena de la polimerasa en su diagnóstico. *Rev de Neurología*. 2018;67(12):484-490.
2. Precit MR. Cerebrospinal Fluid Findings Are Poor Predictors of Appropriate FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Utilization in Pediatric Patients. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(3): e01592-19.
3. Liesman RM. Evaluation of a Comercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(4): e01927-17.

## 288

### COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE DETECCIÓN DE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES

M.I. Cabeza Barrera, M.P. Luzón García, J. Borrego Jiménez, C. Avivar Oyonarte.

*Hospital de Poniente, El Ejido.*

**Introducción:** Las bacterias multirresistentes (BMR) representan uno de los grandes desafíos para la salud pública en el mundo, estimándose que en 2050 serán la primera causa de muerte. El cultivo proporciona una evidencia fenotípica de la resistencia a carbapenemas independientemente de su mecanismo. La PCR a tiempo real puede detectar la presencia de varios genes de resistencia (GR) independientemente de la especie bacteriana, siendo significativamente más rápidos que el cultivo, lo que los convierte en valiosas herramientas en los hospitales.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de la PCR para la detección de BMR, frente al cultivo en medios selectivos.

**Material y método:** Incluimos 94 muestras en medio líquido de Amies-Stuart a las que se realizó cultivo en medio cromogénico ChromoID®ESBL y PCR Allplex™ Entero-DR (Seegene®). Las colonias sospechosas en el medio de cultivo se identificaron mediante MALDI-ToF Bruker®, estudio de sensibilidad en MicroScan® (Beckman Coulter) y se confirmó la producción de carbapenemasa con NG-test/Carba-5 (NG-Biotech®). Allplex™ Entero-DR detecta e identifica 8 genes de resistencia a antibióticos, cinco genes de carbapenemasas (blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaOXA-48-like y blaIMP), de β-lactamasa de espectro extendido (blaCTX-M) y resistencia a glucopéptidos (vanA y vanB). Para la amplificación utilizamos un LightCycler®CFX96 BioRad (Marnes-la-Coquette, Francia). Los resultados se interpretaron por el sistema Seegene.

**Resultados:** De las 94 muestras, 78 (83%) eran muestras perineales y 16 (17%) muestras ambientales.

Resultados muestras perineales:

- 7 (21.2%) muestras positivas eran portadores de BLEE (CTX-M) más carbapenemasa: (1 tipo OXA-48, 4 tipo VIM, 1 tipos VIM + KPC, 1 tipos VIM+IMP).
- En 3 (9,1%) cultivos positivos, no se detectó algún mecanismo de resistencia que fueron detectados por PCR (1 IMP, 1 VIM, 1 OXA-48).
- De las 12 muestras discordantes de PCR y cultivo, en 11 (91,7%) se aisló E.coli BLEE y en 1 (8,3%) *Enterobacter cloacae* BLEE.

La tabla muestra la comparación de los dos métodos de PCR y ChromoID®ESBL para estas muestras:

ChromoID®ESBL	PCR	N (%)
Positivo	Positivo	33 (42,3%)
Negativo	Negativo	25 (32%)
Negativo	Inválida	8 (10,3%)
Negativo	Positivo	12 (15,4%)

Resultados muestras ambientales:

- 4 (25%) fueron positivas para PCR y negativas para cultivo.
- 12 (75%) fueron positivas por ambos métodos, detectándose por PCR gen blaCTX-M y genes de carbapenemasas: 5 con blaNDM+blaOXA-48-Like+ blaVIM+blaIMP, 2 con blaKPC+blaOXA-48-Like+ blaVIM+blaIMP y 5 con blaOXA-48-Like+ blaVIM+blaIMP. En el cultivo de estas 12 muestras se aislaron 10 *K.pneumoniae* BLEE, 1 *K.oxytoca* BLEE+VIM y 1 *K.pneumoniae* BLEE+VIM.

**Conclusiones:**

- Allplex™ Entero-DR es un método rápido y sensible para detección rápida de GR en aislados clínicos, evitando así la propagación de microorganismos MR en el hospital. Sin embargo las técnicas moleculares no permiten realizar estudios de tipificación molecular ni comprobar la viabilidad de las cepas.
- La utilidad de la PCR se ve disminuida en los casos en que microorganismos con GR como E.coli BLEE o E.cloacae no están sometidos a vigilancia epidemiológica.
- La sensibilidad de las técnicas moleculares es superior a la de los medios cromogénicos para screening de BMR ya que detectan mecanismos de resistencias que a veces no son detectados mediante cultivo.

**Bibliografía:**

- Mojica MF, De La Cadena E, Correa A, Appel TM, Pallares CJ, Villegas MV. Evaluation of Allplex™ Entero-DR assay for detection of antimicrobial resistance determinants from bacterial cultures. *BMC Res Notes*. 2020 Mar 16;13(1):154. doi: 10.1186/s13104-020-04997-4. PMID: 32178721 Free PMC article.
- Hannus P, Räisänen K, Martelin JJ. Rapid detection of antimicrobial resistance markers with Allplex™ Entero-DR assay directly from positive blood culture bottles. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):801-806. doi:10.1007/s10096-020-04082-5



289

### ESTUDIO DE COMPARACIÓN ENTRE I-DONE 2.1.0 (ALIFAX) Y VITEK®2 (BIOMÉRIEUX) PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS

A.C. Atúncar Huamán, E. Antón Martín, M.J. González Abad, M. Alonso Sanz.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

**Introducción:** Uno de los mayores desafíos en Microbiología es mejorar las técnicas de identificación de microorganismos. Obtener resultados en tiempos más cortos permite un diagnóstico rápido, una gestión ágil del paciente y un uso adecuado de los antibióticos. Los métodos bioquímicos normalmente requieren de 18 a 24 horas para la identificación, mientras que las nuevas tecnologías, como la espectrometría de masas MALDI-TOF, están bien establecidas en la rutina clínica para la identificación microbiana rápida, pero generalmente requieren inversiones importantes y personal especializado. ATR-FTIR (Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada) es una tecnología prometedora y accesible para la tipificación microbiana fácil y rápida.

**Objetivo:** Comparar dos sistemas de identificación: I-dOne2.1.0 (Alifax) y VITEK®2 (BioMérieux), en la identificación de microorganismos aislados de muestras de rutina diaria.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron 512 aislamientos de muestras clínicas de diferentes orígenes mediante cultivo en medios sólidos de agar BioMérieux. Las identificaciones basadas en la técnica espectroscópica ATR-FTIR del I-dOne se compararon con el VITEK®2 basado en pruebas bioquímicas, considerado el método estándar en nuestro laboratorio.

**Resultados:** La identificación tuvo una concordancia del 91% (467/512 muestras) y 82% (418/512 muestras) a nivel de género y especie, respectivamente. Al estudiar los resultados en mayor profundidad, se analizaron las concordancias de las bacterias más frecuentes en nuestra

población recogiendo los resultados que consideramos significativos en función del tamaño de la muestra ( $n > 10$ ) en la tabla.

**Conclusiones:** La tecnología I-dOne permite una adquisición rápida de datos (<1 minuto) y no requiere reactivos adicionales ni tratamiento previo de las muestras. Sus procedimientos sencillos y su interfaz intuitiva la convierten en una tecnología prometedora para la identificación estándar de bacterias en laboratorios de microbiología pequeños y medianos que no pueden permitirse el MALDI-TOF u otras tecnologías de identificación rápida. En cuanto a laboratorios grandes, que procesan un alto número de aislamientos diarios, pueden utilizar ATR-FTIR para apoyar sus flujos de identificación.

Observamos una buena concordancia (87%) en la identificación a nivel de género y especie, destacando *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* y bacterias gramnegativas necesitarían mejorar su identificación, debido a su importante presencia en la práctica clínica. A pesar de los resultados alentadores, se necesitan muestras adicionales para confirmar y ampliar los datos obtenidos en este trabajo y permitir la implementación de la base de datos del instrumento con la mayoría de las especies de interés clínico.

Estudios futuros deberían centrarse en establecer un flujo de trabajo sencillo en el laboratorio para la identificación de microorganismos patógenos directamente de las muestras clínicas (p.e: cultivos de sangre positivos).

#### Bibliografía:

- AlMasoud, N., Discrimination of bacteria using whole organism fingerprinting: the utility of modern physicochemical techniques for bacterial typing, Analyst, Vol: 146.3, 2021, 770-788.

		n	%Concordancia género	%Concordancia género y especie
GRAM NEGATIVOS	<i>Escherichia coli</i>	110	89%	89%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38	84%	55%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	95%	89%
	<i>Haemophilus influenzae</i>	25	92%	92%
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	14	100%	64%
	<i>Proteus mirabilis</i>	11	91%	91%
GRAM POSITIVOS	<i>Staphylococcus aureus</i>	92	100%	97%
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	26	100%	77%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	16	100%	100%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	93%	79%
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	13	100%	100%
	TOTAL	397	94%	87%

(Comunicación 289)

290

**DERMATOFITIS FACIAL POR *MICROSPORUM AUDOUINII***

J.J. Guirao Oliver, O. Al-Wattar Ceballos, L. García Agudo, F.M. Cabrera Hurtado, X. Aparisi Domingo.

Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real.

**Introducción:** Las dermatofitosis son micosis superficiales producidas por hongos dermatofitos de tres géneros principalmente: *Epidermophyton* spp. *Microsporum* spp. y *Trichophyton* spp.

Su cultivo, aislamiento e identificación a nivel de especie son necesarios, no solo con criterios epidemiológicos, sino sobre todo para orientar el tratamiento.

Presentamos el caso de una paciente con una *tinea faciei* por *Microsporum audouinii*.

**Exposición del caso:** Mujer de 24 años sin antecedentes de interés que acudió a consulta de Dermatología por la aparición de una lesión cutánea no pruriginosa en su mejilla izquierda de un mes de evolución. A la exploración, presentaba una placa circular eritematodescamativa con borde sobreelevado.

La paciente refería haber viajado a Mozambique donde mantuvo contacto con niños y animales domésticos.

Se recogieron muestras mediante el raspado de las lesiones que se cultivaron en agar Sabouraud gentamicina cloranfenicol (SGC) y agar Sabouraud cloranfenicol actidiona (SGA), ambas incubadas en estufa a 30°C. No se pudo realizar la visión directa con potasa alcohólica (KOH 10%) por escasez de muestra.

A los 8 días se observó en ambos medios el crecimiento de colonias planas, blancas y algodonosas, con una pigmentación amarillo-anaranjada en el reverso.

Se realizó el examen microscópico de las colonias en fresco con colorante azul de lactofenol y se observaron muy escasas macroconidias deformes, hifas pectinadas y clamidosporas terminales e intercalares.

Por último, se llevó a cabo la identificación a través de espectrofotometría de masas MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight*) con el sistema MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Alemania) recogiendo con un asa una porción de micelio de las colonias crecidas en SGA y depositándolo en una placa metálica a la que se añadió ácido fórmico puro y matriz. El análisis por triplicado permitió su caracterización como *M. audouinii*.

La paciente recibió tratamiento tópico con sertraconazol durante 8 semanas que resultó eficaz con negativización del cultivo.

**Discusión:** *Microsporum audouinii* es un dermatofito antropofílico y la infección por el mismo se ha descrito principalmente en forma de *tinea capitis*. Su aislamiento es infrecuente como causa de *tinea faciei*. En la mayoría de series el dermatofito más frecuentemente aislado en esta localización es *Trichophyton mentagrophytes*. En nuestro caso la aparición de la lesión en la mejilla pudo deberse al contacto directo con las cabezas de niños infectados al abrazarlos.

El diagnóstico microbiológico es esencial para guiar el tratamiento. En nuestro trabajo aportamos la identificación por espectrofotometría de masas MALDI-TOF combinada con las técnicas clásicas, que aún constituyen el *gold*

*standard*, pues la espectrofotometría no permite distinguir *M. audouinii* de *Microsporum canis*. A través de la interpretación de las colonias crecidas en cultivo y el examen microscópico de las estructuras fúngicas arquetípicas, se pudo realizar la identificación definitiva a nivel de especie e instaurar un tratamiento que resultó eficaz.

**Bibliografía:**

1. Larone DH, editor. Medically important fungi. A Guide to Identification. 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2002
2. L'Ollivier, C., & Ranque, S. (2017). MALDI-TOF-Based Dermatophyte Identification. *Mycopathologia*, 182(1-2), 183–192.
3. del Boz J, Crespo V, de Troya M. Pediatric tinea faciei in southern Spain: a 30-year survey. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(3):249-253.

291

**DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS DE MICOSIS ENDÉMICAS POR *HISTOPLASMA CAPSULATUM***

I. Bhambi Blanco, A. Casabella Pernas, I. Aparicio Calvente, M. Alguacil Guillen, G.V. Guedez Lopez, P. Pontón Martínez, S. Calzado Isbert, M. Navarro Vilasaró.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

**Introducción:** Se ha reportado un incremento de infecciones producidas por *Histoplasma capsulatum* (HC), probablemente debido al aumento poblacional en zonas endémicas y de pacientes inmunodeprimidos, al flujo de personas entre países, y a factores medioambientales.

**Exposición de los casos:** A continuación, se presentan dos casos de probable reactivación de histoplasmosis en nuestro centro. Los resultados demográficos, analíticos, clínicos y microbiológicos más relevantes de cada caso se recogen en la **Tabla 1**.

**Discusión:** HC es el hongo dimórfico con distribución geográfica más amplia. En los últimos años se ha descrito un aumento de casos importados en Europa.

La exposición previa e inhalación de los conidios de este hongo es el principal factor de riesgo, asociado a zonas de excavación con guanos de murciélagos.

La mayoría de las infecciones cursan de manera asintomática, aunque puede existir afectación pulmonar o diseminada en pacientes inmunodeprimidos.

El diagnóstico de las infecciones causadas por HC es complejo, debido a que el *gold standard* para su diagnóstico es el cultivo y el resultado puede demorar varias semanas. En los últimos años, se están desarrollando técnicas diagnósticas basadas en la detección de antígenos o anticuerpos, pero son técnicas poco disponibles y estandarizadas, y principalmente se encuentran en laboratorios de referencia o en zonas endémicas.

En los casos presentados, se pudo llegar a un diagnóstico rápido gracias al trabajo multidisciplinar de los diferentes especialistas del laboratorio y de los clínicos.

		PACIENTE 1	PACIENTE 2	
<b>Datos demográficos</b>		Hombre 28 años País de origen: Ecuador 5 años en España	Mujer 48 años País de origen: Honduras 4 años en España	
<b>Motivo de consulta</b>		Pérdida de peso, fiebre, lesiones cutáneas generalizadas (marrónáceas, no pruriginosas)	Pérdida de peso, disnea, fiebre	
<b>Exploración física</b>		Poliadenopatías generalizadas		
<b>Momento del diagnóstico (días)</b>		0	3	
<b>Orientación diagnóstica de histoplasmosis</b>		Hallazgo de formas levaduriformes en neutrófilos en frotis de sangre periférica (revisión por pancitopenia)	Hallazgo de formas levaduriformes en neutrófilos e histiocitos en MO (estudio de síndrome hemofagocítico)	
<b>Datos analíticos más relevantes al ingreso</b>		Pancitopenia Hiperferritinemia Elevación de reactantes de fase aguda Alteración de parámetros hepáticos		
<b>Estudio de VIH</b>		1.360.000 copias/mL (6,13 logs) Linfocitos CD4: 4 células/mm <sup>3</sup> Linfocitos CD8: 85 células/mm <sup>3</sup>	2.730.000 copias/mL (6,44 logs) Linfocitos CD4: 10 células/mm <sup>3</sup> Linfocitos CD8: 98 células/mm <sup>3</sup>	
<b>Estudio MO</b>		Imágenes de hemofagocitosis Hallazgo de formas levaduriformes compatibles con HC		
<b>Estudio microbiológico</b>	<b>Muestra</b>	Sangre	Cultivo bacteriológico(-) y micológico(-) PCR Citomegalovirus (-) y Epstein Barr (+)	Cultivo bacteriológico(-) y micológico(+) PCR Citomegalovirus (+) y Epstein Barr (+)
		Lesión cutánea	PCR virus herpes zoster(-) Cultivo bacteriológico(-) y micológico(+)	NC
		MO	Cultivo micológico(+) Estudio Micobacterias(-) PCR <i>Leishmania</i> (-)	Cultivo bacteriológico(-) y micológico(+) Estudio micobacterias (pendiente)
			Biopsia ganglio	Cultivo bacteriológico(-) y micológico(+)
		Suero	Serología ( <i>Treponema</i> (-), hepatitis (-), <i>Strongyloides</i> (-), <i>Histoplasma</i> (+)) Quantiferon (-) Antígeno Criptococo (-) Beta-1-3-d-glucano (+)	Serología ( <i>Treponema</i> (-), hepatitis (-), <i>Strongyloides</i> (-), <i>Histoplasma</i> (+), <i>Leishmania</i> (-), <i>T. cruzi</i> (-))
			<b>Tratamiento</b>	Amfotericina B liposomal endovenoso+itraconazol oral
<b>Resolución</b>		Evolución favorable al alta, en seguimiento por el Servicio de Enfermedades Infecciosas		

**Tabla 1.** Presentación de los dos casos de histoplasmosis. MO: médula ósea; NC: no cursado. (+): resultado positivo; (-): resultado negativo. (Comunicación 291)

## 292

## DETECCIÓN MICROBIOLÓGICA DEL ESTADO DE PORTADOR DE ENTEROBACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS

M.J. González Gómez, I. Monge Lobo, M. Alonso Sanz, I. Tejedor Martínez, A.C. Atúnca Huamán, A. Rodríguez Calvo, A. Hernández Jiménez, A. Quinteiro García.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

**Introducción:** El tracto gastrointestinal de pacientes ingresados es el principal reservorio de enterobacterias multirresistentes (EMR), por ello, el exudado perianal es el tipo de muestra más habitual para el aislamiento de EMR.

Los estudios de vigilancia microbiológica son una prioridad para detectar precozmente, portadores de bacterias multirresistentes en pacientes hospitalizados por su vulnerabilidad para adquirir infecciones.

**Objetivo:** Estimar la frecuencia de cultivos positivos de portadores de EMR en pacientes pediátricos ingresados en nuestro centro, en los últimos tres años (2020–2022).

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo entre los años 2020 y 2022, de los cultivos de vigilancia de exudado perianal en pacientes hospitalizados en edades comprendidas entre el primer día de vida y los 18 años.

Las muestras perianales obtenidas fueron sembradas en un medio cromogénico CHROMID® ESBL (BioMérieux), y en una biplaca selectiva CHROMID® CARBA SMART (BioMérieux) para detectar la presencia BMR, en incubación a 37°C durante 24 horas.

Para su identificación y antibiograma se utilizó el sistema Vitek® 2 Compact, bioMérieux, Inc.; Durham, North Carolina, USA, discos de cefotaxima y ceftazidima con/sin ácido clavulánico (BLEE), E-test de AmpC y PCR Carba-R Assay GenExpert Cepheid (EPC).

**Resultados:** Se evaluaron un total de 6020 cultivos de vigilancia de exudados perianales, de los cuales 964 (16%) fueron positivos, de estos, 61% pertenecen a pacientes oncológicos y el 20% a pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Los mecanismos de resistencia mayoritarios fueron, en primer lugar, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con 612 positivos (63,48%), siendo *E.coli* (44,93%) la especie más frecuentemente detectada seguida de *K.pneumoniae* (28,43%); en segundo

lugar, se detectó la producción de carbapenemasas en 209 cultivos (21,68%), siendo *K.pneumoniae* (62,68%), *E.coli* (17,7%) y *C.freundii* (12,44%), las más frecuentes. El tipo de carbapenemasa mayoritario es de tipo VIM (71,64%), y en segundo lugar OXA-48 (19,9%). Con menor frecuencia se detecta carbapenemasas de tipo KPC (4,98%) y NDM (3,48%).

Se detectó un 1,34% de EMR portadoras de Amp C. Los positivos se distribuyeron entre las especies *E.cloacae*, *C.freundii*, *E.coli*, *C.braakii*.

En cuanto a las asociaciones entre mecanismos de resistencia como BLEE y AmpC, y BLEE y carbapenemasas, se detectaron 13 (1,34%) y 46 (4,77%), respectivamente.

**Conclusión:** Los resultados revelan que las BMR aisladas mayoritariamente durante el periodo estudiado fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*, siendo su principal mecanismo de resistencia la producción de BLEE y/o carbapenemasas.

Las vigilancias de las EMR son especialmente importantes por la complejidad que tiene su tratamiento, en caso de que el paciente pase de estado portador a infección.

Por esto, es importante seguir realizando estudios de vigilancia de portadores de EMR en pacientes hospitalizados que nos permitan tomar acciones anticipadas ante un microorganismo multiresistente y disminuir la posibilidad de complicaciones.

#### Bibliografía:

- Eliecer Cano M. et al. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias multiresistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial, Procedimientos en Microbiología Clínica Vol. 26 2007 ISBN-978-84-611-9636-4.
- Bou Arévalo G. et al. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multiresistentes, Procedimientos en Microbiología Clínica Vol. 55 2015 ISBN: 978-84-608-5435-7.
- Aguilar Gamboa et al Portadores de bacterias multiresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú, Horiz Med 2016; 16 (3): 50-57.

## 293

### DIAGNÓSTICO DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE: BIOSENSOR SD F2400 VS DIFF QUICK CHECK TECHLAB®

A. Velez De Mendizabal Arregui, P. Tejerina Fontaina, S. Ferrer Suay, A.O. Natali, M. Torralba Calero, L. Saiz Sierra, X. Queralt I Moles.

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

**Introducción:** Una de las principales bacterias causantes de infecciones gastrointestinales nosocomiales es el *Clostridium difficile*, razón por la cual es de vital importancia su diagnóstico y tratamiento precoz (1). Para lo cual es necesaria su detección microbiológica mediante la detección del enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) y la presencia de toxinas A y/o B. Para ello, se utilizan diferentes técnicas diagnósticas que combinan la detección antigénica y la de toxinas (2).

**Objetivos:** Comparar mediante un estudio de coste-eficacia el algoritmo de dos pasos frente al algoritmo multipaso para el diagnóstico de *C. difficile* mediante distintas técnicas de detección rápida (inmunoensayo de fluorescencia

y el enzimoimmunoensayo) y evaluar la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo de fluorescencia para la detección del antígeno GDH.

**Material y métodos:** Se recogieron 47 muestras de heces de pacientes hospitalizados con sospecha de infección por *C. difficile*. Las muestras se procesaron dentro de las 2 horas desde la recogida mediante enzimoimmunoensayo que detecta simultáneamente el antígeno y las toxinas A Y B (DIFF QUICK CHECK COMPLETE TECHLAB® (DQC) (algoritmo multipaso) y por inmunoensayo de fluorescencia, que detecta la presencia del antígeno GDH (SD BIOSENSOR STANDARD™ F2400 (BSD) VIRCELL) (algoritmo de doble paso)(3). En los casos en los que el Ag era positivo por inmunoensayo o no se detectaba la presencia de toxina en el enzimoimmunoensayo se realizó la detección de *C. difficile* toxigénico mediante técnicas de PCR.

**Resultados:** Se obtuvieron 10 muestras positivas para la detección de antígeno GDH en el BSD y 9 en el DQC. De estas 10 muestras, 4 fueron positivas para la presencia de la cepa toxigénica por todas las metodologías estudiadas. Las 5 restantes, resultaron positivas por los dos métodos para la detección del antígeno GDH pero negativas para la presencia de toxinas por PCR. Se obtuvo un falso positivo en BSD para la detección de antígeno GDH que no se confirmó en DQC ni mediante PCR.

<i>C.difficile</i> -GDH Ag		DIFF QUICK CHECK TECHLAB®		
		P	N	TOTAL
SD BIOSENSOR F2400 ST (prueba nueva)	P	9 (VP)	1 (FP)	10
	N	0 (FN)	37 (VN)	37
	TOTAL	9	38	47
Sensibilidad (enfermos)= 9/9*100 = % 100 Especificidad (sanos)=37/38*100= 97,4%				

**Tabla 1.** Resultados del SD BIOSENSOR considerando el DIFF QUICK CHECK como técnica de referencia

En cuanto al coste total del diagnóstico microbiológico de *C. difficile* de las 47 muestras utilizando el algoritmo multipaso ha sido de 752,24€. Mientras que el uso del algoritmo de dos pasos ha sido de 659,48 €. El cribaje de las muestras con alta sospecha clínica mediante la detección del antígeno GDH nos permite asumir la realización de pruebas moleculares sin aumentar el coste / determinación al tratarse de una enfermedad con baja prevalencia actualmente en nuestro medio.

**Conclusión:** La implantación del algoritmo de dos pasos permitió disminuir los costes manteniendo la misma eficacia diagnóstica.

La técnica de inmunoensayo GDH (BIOSENSOR SD F2400 VIRCELL) muestra valores de sensibilidad del 100% y especificidad del 97.4%.

#### Bibliografía:

1. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. Clostridium difficile infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(4):206-16.
2. Lee HS, Plechot K, Gohil S, Le J. Clostridium difficile: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. Infect Dis Ther. 2021;10(2):687-97.
3. Mansilla EC, Moreno RC, Hernández LA, Arriaza MM, Ribas AM, Bosh JN. Diagnóstico microbiológico de la infección por Clostridium difficile.

294

**DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y EFICAZ DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS**

K. Sidak, R. Pérez Tanoira, C. García Bertolin, F. Pérez García, A. González Sarria, A. Blanco Hernández, M. Linares Rufo, J.A. Cuadros González.

*Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.*

**Introducción:** Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una causa principal de morbimortalidad en niños, ancianos y pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de las IRA son de origen vírico por lo que en muchos casos el uso de antibióticos no sería necesario. La utilización de métodos moleculares, especialmente PCR multiplex en tiempo real, permite detectar una amplia gama de virus respiratorios, así como algunas bacterias atípicas.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es comprobar la utilidad del Panel BIOFIRE® Respiratorio RP2.1 plus en el diagnóstico rápido de las infecciones de las vías respiratorias como herramienta que permita instaurar un tratamiento adecuado según el microorganismo detectado.

**Material y métodos:** Se hizo una revisión retrospectiva de los resultados de 2621 muestras de exudado nasofaríngeo de pacientes a quien se les realizó el Panel BIOFIRE® Respiratorio RP2.1 plus (BioFire Diagnostics) en el servicio de microbiología de un hospital secundario desde junio de 2020 hasta diciembre de 2022.

El Panel RP2.1 plus permite detectar 23 patógenos (19 víricos y 4 bacterianos) incluyendo: adenovirus, coronavirus HKU1, coronavirus NL63, coronavirus 229E, coronavirus OC43, SARS-CoV-2, MERS-CoV, metapneumovirus humano, rinovirus/enterovirus humanos, influenza A, influenza A/H1, influenza A/H3, influenza A/H1-2009, influenza B, virus de la parainfluenza tipos 1, 2, 3 y 4, virus sincitial respiratorio (VRS), Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia pneumoniae.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes fue 54 (IQR: 70) años, la mayoría fueron varones (51,4%). De 2621 muestras procesadas 1062 (40,5%) resultaron positivas: en 420 (28%) se detectó rinovirus/enterovirus, en 376 (25,1%) SARS-CoV-2, en 219 (14,6%) VRS, en 149 (10%) virus de la parainfluenza 3, en 122 (8,1%) adenovirus, en 69 (4,6%) coronavirus OC43, en 46 (3,1%) metapneumovirus humano, en 30 (2%) virus de la parainfluenza 4, en 23 (1,5%) influenza A, en 19 (1,3%) coronavirus NL63, en 8 (0,5%) coronavirus 229E, en 4 (0,3%) coronavirus HKU1, en 4 (0,3%) virus de la parainfluenza 1, en 3 (0,2%) virus de la parainfluenza 2, en 3 (0,2%) influenza B, en 2 (0,1%) influenza A H3, en 1 (0,1%) Chlamydia pneumoniae.

En el año 2020, desde junio y hasta final del año, las infecciones predominantes fueron SARS-CoV-2 (44,4%) y rinovirus/enterovirus (44,4%) y se destacó como coinfección adenovirus (3,7%). En 2021 las infecciones más frecuentes fueron rinovirus/enterovirus (27,8%), SARS-CoV-2 (27,5%) y VRS (18,3%) y las coinfecciones: adenovirus (5,1%), virus de la parainfluenza 3 (3,9%) y coronavirus OC43 (2,4%). En 2022 la infección predominante fue rinovirus/enterovirus (28,5%) y las coinfecciones mayoritarias fueron adenovirus (8,8%) y VRS (5%). La mayoría de las muestras procedían de urgencias (30,9%) y de pacientes ingresados (50,6%) aunque también hubo muestras de pacientes ambulatorios (19,2%).

**Conclusiones:** Panel BIOFIRE® Respiratorio RP2.1 plus es una herramienta segura y sencilla con una mínima manipulación de la muestra, permite un diagnóstico rápido, incluyendo la detección simultánea de coinfecciones. Todo esto permite la instauración precoz de un tratamiento adecuado, reduciendo el uso excesivo de antibióticos. Esta prueba diagnóstica es de gran utilidad en el laboratorio de Microbiología, aunque tiene limitación por los patógenos que todavía no están incluidos.

**Bibliografía:**

1. Leber AL. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Respiratory Panel 2 for Detection of Viruses and Bacteria in Nasopharyngeal Swab Samples. J Clin Microbiol. 2018; 56(6): e01945-17.
2. Pan F. The clinical application of Filmarray respiratory panel in children especially with severe respiratory tract infections. BMC Infect Dis. 2021; 21(1):230.
3. Lade H. Comparative Evaluation of Allplex Respiratory Panels 1, 2, 3, and BioFire FilmArray Respiratory Panel for the Detection of Respiratory Infections. Diagnostics (Basel). 2021; 12(1):9.

295

**EFFECTO DE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2 EN LA DINÁMICA DE LOS AISLAMIENTOS DE MICOBACTERIAS TUBERCULOSAS Y NO TUBERCULOSAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

O. Martínez, C. Rubio Arona, M. Borrás Máñez, V. Pérez Doñate, J.E. Peiro Anrubia, A. Liesa Tordera, E. Ibáñez Martínez.

*Hospital de la Ribera, Alzira.*

**Introducción/objetivos:** La pandemia por COVID-19 ha supuesto un desafío en el abordaje y control de otras patologías crónicas, como infecciones por micobacterias y, sobre todo la tuberculosis. Esta situación ha llevado a un retraso en el diagnóstico y tratamiento de los nuevos casos de tuberculosis (TBC), con un aumento estimado de la mortalidad entre el 8-14%<sup>2,3</sup>. El objetivo del presente estudio fue analizar el impacto por la COVID-19 en el diagnóstico de las infecciones por micobacterias en un hospital de tercer nivel.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y comparativo de todas las muestras clínicas en las que se solicitó un estudio de micobacterias en dos periodos de estudio: periodo NO COVID-19 (años 2018-2019) y periodo COVID-19 (años 2020-2021-2022). La búsqueda de pacientes se realizó a través del sistema de información del laboratorio (Servolab). Se recogieron los datos de todas las solicitudes con cultivo de micobacterias y se analizaron por paciente. Las muestras clínicas fueron procesadas mediante el protocolo de rutina: descontaminación y posterior inoculación en medio líquido (BD MGIT) y medio sólido Löwenstein-Jensen. En los cultivos positivos la identificación se realizó utilizando la inmunocromatografía (BD) en el caso de sospecha de TBC y GenoType CM/AS y/o espectrometría de masas en el caso de micobacterias atípicas. Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con cultivos positivos para TBC a través de la historia clínica informatizada del hospital (NOUSIS).

**Resultados:** Se analizaron un total de 5306 muestras

AÑOS DE ESTUDIO	TOTAL MUESTRAS	TOTAL PACIENTES	% MUESTRAS POSITIVAS	% PACIENTES POSITIVOS	%TBC POSITIVOS	% <i>M.avium</i> complex POSITIVOS (MAC)
2018	893	601	7,4%	6%	51%	21%
2019	1003	591	5,6%	5%	70%	10%
2020	865	485	9,5%	7%	71%	9%
2021	866	472	6,5%	6%	81%	4%
2022	1679	485	5%	5%	64%	20%
<b>PROMEDIO ANUAL</b>	<b>1061</b>	<b>527</b>	<b>6,8%</b>	<b>5,9%</b>	<b>67,5%</b>	<b>12,6%</b>

(Comunicación 295)

correspondientes a 2634 pacientes de los cuales, 155 pacientes fueron positivos. En la Tabla 1 se muestra la evolución de los resultados durante el periodo de estudio:

En el periodo NO COVID-19 hubo un 6% de pacientes positivos con respecto al total de las muestras, siendo el 51% positivos para TBC y el 21% para MAC. En el periodo COVID-19 hubo también un 7% de pacientes positivos, sin embargo el % de TBC fue del 71% en 2020 y 81% en 2021 ( $p < 0.05$ ), y 9% en 2020 y 4% en 2021 para MAC. Destaca que en el año 2020 es cuando mayor % de muestras positivas hubo (9,5%) y % de pacientes positivos (7%) pese a no tener una disminución importante en el número de muestras recibidas.

Durante el periodo COVID-19, ningún paciente tuvo coinfección con SARS-CoV-2 ni tenían registrado en la historia clínica ningún episodio previo de infección por SARS-CoV-2. El % de exitus no se vio modificado entre ambos periodos, siendo aproximadamente del 7% en ambos casos.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta que la situación pandémica comprometió la disponibilidad de recursos humanos y materiales, no impidió el mantenimiento de la eficacia diagnóstica general en micobacteriología.

#### Bibliografía:

1. J.S. Theran León, L.Y. Esteban Badillo, M.A. Villalobos et al. Atención Primaria Práctica 4 (2022) 100129.
2. Silva DS, Carvalho-de-Queiroz-Mello F, D Ambrosio L, et al. Tuberculosis and COVID-19, the new cursed duet: what differs between Brazil and Europe? J Bras Pneumol [online]. 2021;47(02), e20210044

Epub 30 Apr 2021. 1806-3756:10.36416/1806-3756/e20210044

3. Gao Y, Liu M, Chen Y, et al. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2021;93 (1):194-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311> Epub 2020 Jul 28: 32687228 PMC7405273

## 296

### ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA DETECCIÓN RÁPIDA DE VIRUS RESPIRATORIOS

F.J. Collado Diaz, M. Alonso Sanz, A. Rodríguez Calvo.

Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid.

**Introducción:** Los virus respiratorios son una causa común de enfermedades en niños. Muchos virus distintos infectan las vías respiratorias. las causas principales de infecciones respiratorias víricas son los rinovirus, virus de la gripe, los virus paragripales, el virus respiratorio sincitial y adenovirus.

La transmisión de los virus respiratorios es principalmente por gotas y contacto y, con menor frecuencia, aérea, por lo que potencialmente pueden causar brotes de tipo nosocomial, siendo la hospitalización prolongada un posible factor de riesgo de la infección y de complicaciones asociadas.

El diagnóstico microbiológico rápido y preciso de la IRA es la herramienta más apropiada en el manejo temprano de este tipo de infecciones.

	2018-2019				2021-2022				2022-2023			
	ADV	GRIPE		VRS	ADV	GRIPE		VRS	ADV	GRIPE		VRS
Total virus detectados		745				602				1455		
Positivos	40 5.3%	A+:384 51.5%	B+:8 1.7%	313 42.1%	64 10.6%	A+:203 33.7%	B+:0	335 55.6%	328 22,5%	A+:671 46.1%	B+:232 15.9%	514 35.32%
Clasificados según el intervalo de edad												
Educación infantil (0-6años)	37	A+:307 79.9%	B+:3 37.5%	294 93.9%	63 98.4%	A+:173 85.2%	B+:0	328 97.9%	304 92.7%	A+:527 78.5%	B+:170 73.3%	497 96.7%
Educación escolar (7-16años)	3	A+:77 21.1%	B+:5 62.5%	19 6.1%	1 1.6%	A+:30 14.8%	B+:0	7 2.1%	24 7.31%	A+:144 21.5%	B+:62 26.7%	17 3.3%
Negativos	619	700		681	568	359		556	2948	3239		1970
Prueba no añadida a la petición	1165	732		830	886	956		627	1522	656		2314
Total peticiones		1825				1518				4798		

(Comunicación 296)

**Objetivos:** Comparar en población pediátrica la incidencia de los virus respiratorios VRS, influenza y adenovirus medidos por detección rápida en determinados periodos de pre-pandemia y post-pandemia.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de los virus diagnosticados por detección rápida de antígenos mediante inmunofluorescencia en un analizador Biosensor F2400 en tres periodos: un periodo de pre-pandemia, 30 de abril 2018 al 30 de abril 2019, y dos periodos diferentes en pos-pandemia, 30 de abril 2021 al 30 de abril 2022 y otro más reciente del 30 de abril 2022 al 30 de abril 2023.

Además, se discriminó entre dos intervalos de edad: periodo de educación infantil y periodo de educación escolar.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusión:** Los resultados determinan un aumento en cuanto a número de peticiones en el periodo 2022-2023, respecto a los dos anteriores, siendo un valor mayor a la suma de ambos. Lo mismo se observa con el total de virus detectados como positivos.

La incidencia de infección por adenovirus aumenta en el periodo más reciente en relación con los periodos anteriores, siendo el doble que el porcentaje del periodo 2021-2022 y cuatro veces mayor que el periodo 2018-2019.

La frecuencia de infección por gripe también aumenta en el último periodo respecto a sus anteriores, destacando el incremento de la gripe B+.

En cuanto a la infección por VRS no se observa una diferencia apreciable entre los tres periodos.

Teniendo en cuenta el total de positivos catalogados según el intervalo de edad, se establece una mayor proporción de positivos detectados en el intervalo de educación infantil.

#### Bibliografía:

- F Freymuth, [Epidemiology of respiratory virus infections], *Allerg Immunol (Paris)* 2001 Feb;33(2):66-9.
- Talita B Gagliardi, Immunofluorescence-Mediated Detection of Respiratory Virus Infections in Human Airway Epithelial Cultures, *Curr Protoc.* 2022 Jun;2(6):e453. doi: 10.1002/cpz1.453.

297

## ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE SÍFILIS EN LOS AÑOS 2017-2022 EN UN HOSPITAL COMARCAL

C. Rubio Arona, O. Martínez Macías, V. Pérez Doñate, M. Borrás Máñez, Á. Liesa Tordera, E. Ibáñez Martínez.

*Hospital de La Ribera, Valencia.*

**Introducción:** La sífilis es una infección de transmisión sexual producida por *Treponema pallidum*. Se trata de una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO). En la última década se ha producido un aumento de la incidencia de sífilis en España, donde la incidencia en 2019 fue de 13,29 casos/100.000 habitantes. Además, la sífilis se ha considerado como un predictor o indicador de la infección por el VIH por la alta frecuencia de coinfecciones.

**Objetivo:** Conocer la evolución de la incidencia de sífilis en nuestro departamento de salud entre los años 2017 a 2022, así como la prevalencia de coinfecciones con VIH.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de nuevas infecciones por sífilis mediante diagnóstico serológico en nuestro departamento,

que atiende a una población aproximada de 250.000 habitantes. Se recogieron los resultados de los anticuerpos totales frente a *Treponema pallidum* realizados por inmunoquimioluminiscencia (Atellica®-Siemens) y de las pruebas reagínicas (RPR Bio-Rad) durante el periodo.

2017-2022. Se consideró como nueva infección por sífilis: RPR>1/16 por primera vez, seroconversión de la prueba treponémica, o repunte de más de dos títulos del RPR tras una curación previa. Se recogieron también los anticuerpos de VIH realizados por inmunoquimioluminiscencia (anti-VIH 1+2. Atellica®-Siemens).

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 159 casos nuevos de sífilis. El 92% fueron hombres con una edad media de 41 años (rango 15-77). La tasa de incidencia global en los años 2017-2022 fue de 10,6 casos/100.000 habitantes.

AÑO	CASOS/100000 HABITANTES
2017	7,2
2018	11,6
2019	8,8
2020	6,4
2021	10,4
2022	19,2

Tabla 1. Casos nuevos de sífilis por cada 100.000 habitantes por año.

Estaban coinfectados con VIH 26 pacientes (16.35%), todos los casos en hombres. El 86.6% tenían un diagnóstico previo de VIH en el momento de la infección por sífilis. El 13.4% de los pacientes se diagnosticaron simultáneamente de sífilis y VIH.

Dos de los pacientes VIH negativos diagnosticados de sífilis se contagiaron posteriormente de VIH y uno de los pacientes estaba en tratamiento con profilaxis pre-exposición.

**Conclusiones:** Con los resultados obtenidos encontramos diferentes tendencias:

- En 2018 se observa un repunte en los casos de sífilis.
- En 2019 se produce una disminución de los casos, siendo nuestra tasa de incidencia menor que la tasa de incidencia nacional.
- A partir de 2019 se produce un aumento progresivo de la incidencia de sífilis, a pesar de que en 2020 los casos disminuyen probablemente debido al infradiagnóstico por la pandemia de COVID-19.
- Destaca el incremento de casos en el año 2022 que duplica la tasa de los años anteriores.
- Un importante porcentaje de los casos (16.35%) se produjeron en pacientes coinfectados con VIH, lo que remarca la importancia del cribado de VIH a los pacientes diagnosticados de sífilis.

#### Bibliografía:

- [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin\\_Epidemiologico\\_en\\_red/Boletines%20en%20Red%202023/IS\\_N%C2%BA8-20230221\\_WEB.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_red/Boletines%20en%20Red%202023/IS_N%C2%BA8-20230221_WEB.pdf)

298

## ESTUDIO DE LOS AISLAMIENTOS DE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON FIBROSIS QUÍSTICA

I. Monge Lobo, B. Hernández Milán, M. Alonso Sanz.

*Hospital del Niño Jesús, Madrid.*

**Introducción:** *Stenotrophomonas maltophilia* es un bacilo gram negativo no fermentador y es considerado un patógeno oportunista. Este microorganismo es intrínsecamente resistente a la mayoría de los antimicrobianos y la falta de puntos de corte estandarizados para la gran mayoría de antibióticos con actividad *in vitro* dificulta su tratamiento<sup>1</sup>. El tratamiento de elección es cotrimoxazol, o bien fluoroquinolonas. Los pacientes con fibrosis quística son un grupo de riesgo para la colonización-infección respiratoria por *S. maltophilia*<sup>2</sup>.

**Objetivos:** El objetivo es estudiar la distribución de los aislamientos de este patógeno oportunista en población pediátrica con fibrosis quística por año, rango de edad, así como su sensibilidad a cotrimoxazol y levofloxacino, que siguen considerándose como tratamiento de elección.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los aislamientos de *S. maltophilia* detectados en muestras respiratorias durante los últimos 4 años (2019-2022) en nuestro centro y en pacientes pediátricos con fibrosis quística. La identificación se llevó a cabo mediante VITEK®2 y la sensibilidad antibiótica mediante sistema MicroScan WalkAway. Se aplicaron los criterios EUCAST correspondientes para cotrimoxazol y CLSI para levofloxacino.

**Resultados:** El rango de edad de la población estudiada fue de 0 a 20 años. De todos los aislamientos detectados a lo largo de los 4 años, *S. maltophilia* supuso el 3,6% (75/2063) y los siguientes porcentajes por año: 4,6% en 2019; 3,1% en 2020, 3,3% en 2021 y 3,3% en 2022. La distribución por rango de edad de los aislamientos de *S. maltophilia* fue: 4% de 0-5 años, 27% de 6-10 años, 41% de 11-15 años y 28% de 16-20 años. Un 77% de los aislamientos se detectaron en pacientes femeninos y un 33% en pacientes masculinos. La distribución de la sensibilidad de los aislamientos de *S. maltophilia* a cotrimoxazol y levofloxacino por año se muestra en la Tabla 1 y Tabla 2, respectivamente.

Tabla 1.

	2019	2020	2021	2022	Total
Sensible	37,3%	14,7%	25,3%	5,3%	82,7%
Intermedio	0,0%	0,0%	0,0%	13,3%	13,3%
Resistente	1,3%	2,7%	0,0%	0,0%	4,0%

Tabla 2.

	2019	2020	2021	2022	Total
Sensible	29%	7%	19%	15%	69%
Intermedio	3%	7%	4%	4%	17%
Resistente	7%	4%	3%	0%	13%

**Conclusiones:** El porcentaje de aislamientos de *S. maltophilia* presentó un descenso de 2019 a 2020, manteniéndose estable con posterioridad en 2021 y 2022, en relación con la situación de pandemia por SARS-CoV2 y de postpandemia. Este estudio reflejó un mayor porcentaje

de los aislamientos de *S. maltophilia* en el rango de edad de 11-15 años, siendo menor en 0-5 años. En los dos últimos años no se hallaron aislamientos resistentes a cotrimoxazol, y se observó un descenso de los aislamientos sensibles y un aumento de los intermedios en el año 2022. En cuanto al levofloxacino el porcentaje de aislamientos resistentes presentó un descenso a lo largo de los años del estudio, manteniéndose estables los intermedios.

El estudio de la sensibilidad antibiótica en *S. maltophilia* supone un reto y hace necesario establecer un método estandarizado reproducible, sensible y predictivo de la sensibilidad para ampliar las opciones terapéuticas en el tratamiento.

### Bibliografía:

1. Mojica MF et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. JAC Antimicrob Resist. 2022;4(3):dlac040.
2. Oliver A et al. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27(2):89-104.

299

## EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA STANDARD F *CLOSTRIDIODES.DIFFICILE* GDH FIA PARA LA DETECCIÓN DE LA ENZIMA GLUTAMATO DESHIDROGENASA EN HECES

I. Aparicio Calvente, M. Alguacil Guillen, V. Guedez López, S. Hijano Ortega, P. Pontón Martínez, A. Gomila Grange, M. Espasa Soley.

*Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.*

**Introducción:** La infección por *Clostridioides difficile* (CD) es la principal causa de diarrea nosocomial, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años. Esto hace necesario el desarrollo de algoritmos diagnósticos eficaces que permitan el tratamiento precoz y el aislamiento de pacientes. La mayoría de estos incluyen como primer paso la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) presente en todas las cepas de CD, ya que es una técnica rápida y de elevada sensibilidad, y en un segundo paso, la detección de toxina y/o el cultivo específico.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es comparar los resultados positivos de la técnica rápida de detección de GDH (a los que también se les realiza la detección de toxina) con el cultivo de CD.

**Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente los resultados de los pacientes con detección positiva de GDH y toxina realizada entre enero y mayo de 2023.

El estudio de GDH en heces se realizó con la técnica de inmunofluorescencia Standard F *C. difficile* GDH FIA. Se consideraron resultados positivos aquellos con un índice de positividad (COI) superior a 1, según el punto de corte de la casa comercial. Siguiendo el algoritmo diagnóstico de nuestro centro, en las muestras positivas para GDH se realizó la detección de toxina por técnicas de biología molecular (MDX Diasorin) y se sembraron en medios de cultivo específicos de CD.

Se analizaron los resultados con el programa estadístico R Commander, considerando como positivos confirmados aquellos casos con crecimiento de CD en el cultivo, y como falsos positivos (FP) a aquellos con cultivo negativo. Se



calculó la mediana y el rango intercuartílico del COI para ambos grupos, así como U de Mann-Whitney para el análisis comparativo. Se calculó el área bajo la curva (AUC) ROC.

**Resultados:** Se analizaron 99 muestras con detección positiva de GDH, de las cuales 50.5% (N=50) fueron casos positivos confirmados tras cultivo y 49.5% (N=49) presentaron resultados negativos del cultivo.

La mediana del COI en el grupo con cultivo negativo fue de 2.19 y el rango intercuartílico fue de 3.85, mientras que, en los cultivos positivos, fue de 26.85 y 28.05, respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el COI entre ambos grupos ( $p < 1.246e-11$ ).

Mediante el análisis de la curva ROC (AUC= 0,89), se estableció un nuevo punto de corte (COI=3.185) con una sensibilidad del 100% y especificidad del 63% para la detección de CD, reduciéndose la tasa de FP de 49.5% a 26.5%.

En todas las muestras con COI  $\leq 3.185$  la detección de toxina fue negativa.

**Conclusión:** La utilización de la técnica Standard F *C.difficile* GDH FIA como primer paso del algoritmo diagnóstico de CD, presenta un elevado número de resultados FP que conlleva a la realización innecesaria de otras pruebas como el cultivo de CD y la determinación de la toxina.

El establecimiento de un nuevo punto de corte ajustado para la determinación de GDH permitiría aumentar la especificidad de la técnica, disminuyendo la tasa de FP, así como el coste y los recursos asociados al diagnóstico de CD.

#### Bibliografía:

- L. Alcalá-Hernández, A. Mena-Ribas, J. Niubó-Bosch, M. Marín-Arriaza. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. Elsevier. 2016; 34 (9), 595-602

### 300

#### EVALUAR LOS TEST DE ANTÍGENOS DYNAMIKER BIOTECHNOLOGY (TIANJIN) CO., LTD. EN MUESTRAS DE EXUDADO EN PACIENTES CON POSIBLE INFECCIÓN POR MONKEYPOX

M. García González<sup>1</sup>, J.A. Pérez García<sup>2</sup>, E. Culebras López<sup>1</sup>, B. Baza Caraciolo<sup>3</sup>, M. Vera García<sup>3</sup>, R. Mayorga García<sup>3</sup>, B. Tena<sup>3</sup>, A. Delgado-Iribarren García<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid; <sup>2</sup>Centro Sanitario Sandoval, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid; <sup>3</sup>Centro Sanitario Sandoval, Madrid.

**Introducción:** El virus de la viruela símica (Monkeypox, MPX) es un virus DNA de doble cadena, que pertenece al género *Orthopoxvirus*, y que fue identificado por primera vez en 1958.

Una de las principales vías de transmisión es el contacto estrecho con las lesiones de la piel, aunque se estudian otras posibles vías.

El brote que comenzó en abril de 2022 en la Comunidad de Madrid puso de manifiesto la importancia de contar con una prueba de diagnóstico rápido que ayudase a detectar los casos y frenar la transmisión.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del test de antígenos *Dynamiker Biotechnology* (Tianjin) Co., Ltd. en muestra directa de exudados mucocutáneos de pacientes con sintomatología compatible con viruela símica, frente a la

técnica de referencia (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, RT-PCR) para la detección del MPX.

**Métodos:** Se realizaron 20 test (enero-marzo de 2023) de pacientes con lesión compatible con MPX: 18 de exudado mucocutáneo (dedo, escroto, espalda, glúteo, hombro, pene, zona perianal y pierna) y 2 de exudado rectal.

Posteriormente se enviaron al centro externo de referencia para la confirmación por RT-PCR (Hospital 12 de Octubre; con acreditación ENAC para realizar RT-PCR de *Orthopoxvirus*).

De los pacientes a estudio se obtuvieron muestras de sangre (serología de VIH, VHC, sífilis) y otros exudados (uretral, rectal y/o faríngeo) según las prácticas sexuales desprotegidas, para realizar RT-PCR de despistaje de otras posibles ITS.

**Resultados:** Las muestras procedían de pacientes (19 hombres y 1 mujer) con una edad media de 38 años (entre 23 y 53 años), procedentes de Latinoamérica, España y Europa Occidental, y que referían practicar sexo con hombres (HSH) y/o ejercer la prostitución.

Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1	Test de antígenos	PCR-RT
1	Positivo	
2	Negativo	
3	Negativo	
4	Negativo	
5	Negativo	
6	Negativo	
7	Negativo	
8	Negativo	
9	Negativo	
10	Negativo	
11	Positivo	
12	Negativo	
13	Positivo	
14	Negativo	
15	Negativo	
16	Negativo	
17	Negativo	
18	Negativo	
19	Negativo	Positivo
20	Negativo	Inhibida <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Se solicitó nueva muestra para confirmación.

El resto de determinaciones mostraron: 5 pacientes (25%) con sífilis pasada, 8 (40%) con otras ITS (2 sífilis activa (15%), 1 *Chlamydia trachomatis* (1%), 2 *Neisseria gonorrhoeae* (1%), 1 *Mycoplasma genitalium* (0,5%) y 2 herpes simplex tipo 2 (1%)), y 1 paciente (0,5%) con doble infección (sífilis y *Chlamydia trachomatis*). En 6 (30%) no positivizó ninguna de las pruebas realizadas.

#### Conclusiones:

- Utilizando la RT-PCR como método de referencia, el test de antígenos mostró buena concordancia para todas las muestras excepto para una de ellas (19 de 20).
- El resultado negativo obtenido por el test de antígenos

resultó ser positivo por RT-PCR, pudiendo ser un posible falso negativo por baja carga viral.

- El test de antígenos parece ser buena opción como técnica de diagnóstico rápido para la detección de MPX en muestra directa de lesiones compatibles.
- Los resultados del resto de determinaciones reflejan la importancia del despistaje de otras ITS, y de la realización de una adecuada anamnesis sexual para detectarlas.

#### Bibliografía:

- Takhar S. S. (2023). Epidemiologic and Clinical Characteristics of Monkeypox Cases – United States, May 17 - July 22, 2022. *Annals of Emergency Medicine*, 81(1), 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2022.11.009>
- Orviz, E., Negredo, A., Ayerdi, O., Vázquez, A., Muñoz-Gomez, A., Monzón, S., et al.,. Grupo Viruela del Simio Madrid CNM/ISCIII/HCSC/Sandoval (2022). Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): Clinical and virological aspects. *The Journal of infection*, 85(4), 412–417. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.07.005>
- Cassir, N., Cardona, F., Tissot-Dupont, H., Bruel, C., Doudier, B., Lahouel, S., et al. (2022). Observational Cohort Study of Evolving Epidemiologic, Clinical, and Virologic Features of Monkeypox in Southern France. *Emerging infectious diseases*, 28(12), 2409–2415. <https://doi.org/10.3201/eid2812.221440>

301

### EVOLUCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE VIGILANCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA (SARM) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS EN ÁREAS DE HOSPITALIZACIÓN

M.J. González Gómez, I. Monge Lobo, B. Hernandez Milán, I. Tejedor Martínez, E. Antón Martín, M. Pascual Loren, F.J. Collado Díaz, A. Quineterio García.

*Hospital del Niño Jesús, Madrid.*

**Introducción:** Los estudios de vigilancia microbiológica son una prioridad para detectar precozmente portadores de bacterias multirresistentes en áreas de pacientes críticos, por su vulnerabilidad a la hora de adquirir infecciones por su depresión inmunológica y mecanismos invasivos a los que son sometidos.

El reservorio fundamental lo constituyen pacientes ingresados que están infectados o colonizados, y la transmisión se produce fundamentalmente de forma cruzada, a través de las manos del personal sanitario, además de superficies y objetos de uso común entre pacientes. Por esta razón, se requiere extremar las condiciones higiénico-sanitarias en el ambiente hospitalario, el instrumental médico y equipos de ventilación.

Aunque los tipos de infecciones causadas por SARM no son diferentes de las causadas por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, el hecho de ser portador de SARM en un paciente crítico o inmunodeprimido y/o presentar comorbilidades, supone un riesgo añadido de la supervivencia del paciente porque podría llegar a producir infección.

**Objetivo:** Estimar la frecuencia de cultivos de vigilancia positivos para SARM en pacientes pediátricos ingresados en nuestro centro, en los últimos tres años (2020-2022).

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de cultivos positivos para SARM en muestras de exudado nasal de vigilancia epidemiológica entre 2020 y 2022 en pacientes pediátricos ingresados, en edades comprendidas entre el primer día de vida y los 23 años.

Se utilizó como medio de cultivo el medio cromogénico Thermo Scientific™ Brilliance™ MRSA 2, incubándose a 37°C durante 24 horas. La identificación y la sensibilidad antibiótica se realizó mediante Vitek® 2 Compact, bioMérieux, Inc.; Durham, North Carolina, USA.

**Resultados:** El número total de cultivos de vigilancia para el estudio de portadores de SARM entre 2020 y 2022 fue de 4650, y sólo el 0,54% (25) resultaron positivos. Del total de positivos, el 76% (19) fueron remitidos desde la unidad de cuidados intensivos, predominantes en el sexo masculino (60%). El resto de positivos fueron remitidos desde oncología (2), pediatría (2), neumología (1) y neurología (1), sin diferencias entre sexos. Analizando por rangos de edad, el 44% corresponde a pacientes entre el primer día de vida y los 3 años, el 16% de 4-7 años, el 28% de 8-11 años y el 12% de 12-16 años.

Si se analiza por año, durante los años 2020, 2021 y 2022 se recogieron un total de 1333, 1550 y 1767 cultivos de vigilancia para estudio de portadores de SARM, de los cuales, obtuvimos un resultado positivo de 0,45% (6), de 0,52% (8) y de 0,62% (11), respectivamente.

**Conclusión:** A pesar de la baja frecuencia de cultivos positivos para SARM, se observa un discreto aumento en el porcentaje de cultivos positivos para SARM de 2020 a 2021 y de 2021 a 2022.

Es por tanto importante seguir realizando estudios de vigilancia de portadores de SARM que nos permita tomar acciones anticipadas ante un microorganismo multirresistente, para disminuir la posibilidad de complicaciones.

Aunque se observa una tendencia al alza en los portadores de SARM durante los años estudiados, no se ha detectado ningún brote hospitalario.

#### Bibliografía:

- Eliecer Cano M. *et al.* Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias multirresistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial, *Procedimientos en Microbiología Clínica* Vol. 26 2007 ISBN-978-84-611-9636-4.
- Bou Arévalo G. *et al.* Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes, *Procedimientos en Microbiología Clínica* Vol. 55 2015 ISBN: 978-84-608-5435-7.
- Aguilar Gamboa *et al.* Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú, *Horiz Med* 2016; 16 (3): 50-57.

302

### FASCITIS NECROSANTE POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES*. A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Burruezo Rodríguez, G. García De La Rosa, N. Pérez Delgado, T. Rodríguez Sánchez, S. De Las Heras Flórez.

*Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** *Streptococcus pyogenes* es un coco Gram positivo aeróbico facultativo beta hemolítico del grupo

A. Se encuentra habitualmente en la piel y mucosas y puede causar diferentes tipos de infecciones, desde cuadros como faringoamigdalitis aguda, hasta infecciones invasivas menos frecuentes, como fascitis necrosante (FN) y miositis gangrenosa espontánea. La FN es una emergencia quirúrgica por su rápida progresión a shock y fallo multiorgánico con elevada tasa de mortalidad.

**Exposición del caso:** Varón de 35 años, sin antecedentes personales de interés, que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor en miembro inferior izquierdo (MII) de una semana de evolución con inflamación, dolor intenso y anuria en las últimas 48 horas.

A la exploración física presenta taquicardia y palidez cutánea. En MII presenta edema a tensión desde región inguinal hasta región gemelar, con ausencia de pulsos pedios.

Ante la sospecha de síndrome compartimental, se solicitan las siguientes pruebas urgentes (Tabla 1) y se envían muestras de tejido necrótico y hemocultivos al laboratorio de microbiología.

	Resultados relevantes	
Gasometría venosa	pH	7,1 (7,35-7,45)
	Bicarbonato	7,1 mmol/L (24-28)
	pCO <sub>2</sub>	23 mmHg (41-51)
Hemograma	Hemoglobina	10 g/dL (13-16)
	Plaquetas	93000 µL (150000-450000)
Coagulación	INR	1.46 (0.95-1.3)
	Fibrinógeno	930 mg/dL (160-400)
Bioquímica	Creatinina	7,2 mg/dL (0.6-1)
	AST	730 U/L (5-37)
	ALT	332 U/L (5-40)
	CK	9000 U/L (0-195)
	Mioglobina	51.700 ng/mL (10,5-92,5)
	PCR	37 mg/dL (<0,5)
	Procalcitonina	60 ng/mL (<0,5)

Tabla 1.

Con estos resultados, se ingresa en la Unidad de Medicina Intensiva por la posibilidad de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico e inicia tratamiento con meropenem, linezolid, clindamicina, daptomicina e inmunoglobulinas.

Se solicita un angioTAC que concluye fascitis de MII, y ante la sospecha de FN realizan una lumbotomía que confirma la progresión de necrosis cutánea y tejido celular subcutáneo con afectación del costado izquierdo y del nervio femoral.

En los cultivos de tejido necrótico y hemocultivos se aíslan *S. pyogenes* multisensible, confirmado por técnicas moleculares.

Es valorado por traumatología y cirugía vascular quienes deciden cirugía urgente siendo necesaria la amputación subtrocantérica de la pierna izquierda. El paciente requiere soporte ventilatorio y hemodinámico con aminas y hemodiafiltración por su empeoramiento clínico. Finalmente, sufre shock séptico refractario con lactidemias >15 mmol/L con fallo multiorgánico secundario a FN siendo éxitus letalis.

**Discusión:** En general, las infecciones graves por *S. pyogenes* afectan a individuos sanos e inmunocompetentes. La FN es una entidad de extrema gravedad cuyos síntomas en fases iniciales son inespecíficos, lo que dificulta su

diagnóstico temprano. Es crucial detectarla de manera precoz para reducir la tasa de mortalidad. La combinación de los datos de laboratorio, junto a la evaluación clínica y las pruebas de imagen, son imprescindibles para lograr este objetivo.

En los últimos meses, se ha constatado un aumento en la incidencia de enfermedades invasivas causadas por *S. pyogenes* en nuestro medio. No se ha encontrado evidencia de una nueva cepa, y se cree que la causa más probable es un aumento en la circulación de la bacteria. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para comprender las causas y analizar su impacto.

#### Bibliografía:

- Parra Caballero, P. Actualización en fascitis necrotizante, Seminarios de Fundación Española de Reumatología 2012; 13(2): 41-48.

### 303

#### FIEBRE TIFOIDEA IMPORTADA Y AUMENTO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS: DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

L. Fraile García, A. Bellés Bellés, S. Mormeneo Bayo, L. Minguell Domingo, M. Font Font, A. Cumplido Portillo, A. Blanquero Porras, M. García González.

*Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.*

**Introducción:** La fiebre tifoidea es una infección causada por con *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*). El reservorio es exclusivamente humano y su sintomatología se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, exantema y diarrea. *S. Typhi* puede penetrar en la mucosa intestinal y producir bacteriemia. En España, el número de casos de fiebre tifoidea ha descendido durante las últimas décadas. Recientemente se han identificado cepas multirresistentes, incluyendo resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas, que fueron descritas inicialmente en el sur de Pakistán, lo que dificulta su tratamiento.

**Objetivos:** Descripción de casos de fiebre tifoidea importados en nuestro hospital en un periodo de seis meses y determinación de la sensibilidad antibiótica y mecanismos de resistencia a betalactámicos.

**Materiales y métodos:** Los antibiogramas se realizaron mediante microdilución con el panel NMDRM1 de MicroScan WalkAway (Beckman Coulter®) usando los puntos de corte recomendados por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Se utilizó MDR Direct Flow Chip (VITRO Master Diagnóstica®) para detección por hibridación de genes codificantes de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) a todas las cepas, siguiendo las instrucciones del fabricante.

**Resultados:** Se han reportado tres pacientes, no relacionados entre sí, con bacteriemia causada por *S. Typhi* entre octubre de 2022 y marzo de 2023, todos ellos procedentes de Pakistán. Estos casos representan el 50% de diagnósticos de fiebre tifoidea de los últimos trece años en nuestro hospital (periodo 2010-actualidad).

La [Tabla 1](#) muestra las características de los pacientes y el fenotipo de resistencia a antibióticos. Uno de los casos fue sensible a todos los antibióticos testados. Se detectaron dos *S. Typhi* con fenotipo BLEE y co-resistencia a fluoroquinolonas. En ambos casos se detectó el gen *bla*<sub>CTX-M</sub>

El paciente B, varón de 10 años con importante barrera idiomática, acudió por un cuadro clínico de vómitos y diarrea. Se aisló *S. Typhi* de hemocultivos. Se pautó cefotaxima y fue dado de alta con cefixima oral. A los quince días reconsulta por febrícula y se aisló una cepa de *S. Typhi* productora de BLEE. Se pautó piperacilina-tazobactam y fue dado de alta con azitromicina.

**TABLA 1**

Paciente	Edad (años)	Sexo	Fecha aislamiento	Fenotipo de resistencia	Determinante de resistencia
A	3	Varón	Octubre 2022	BLEE, LEV <sup>R</sup> , GEN <sup>R</sup>	CTX-M
B	10	Varón	Noviembre 2022	AMP <sup>R</sup> , GEN <sup>R</sup> , COT <sup>R</sup>	-
			Diciembre 2022	BLEE, LEV <sup>R</sup> , GEN <sup>R</sup> , COT <sup>R</sup>	CTX-M
C	40	Mujer	Marzo 2023	-	-

<sup>R</sup>-Resistente, AMP-Ampicilina, GEN-Gentamicina, LEV-Levofloxacin, COT-Cotrimoxazol

**Conclusión:** En los últimos meses se ha detectado un aumento de pacientes con aislamiento de *S. Typhi* en nuestro hospital, todos ellos procedentes de Pakistán. La identificación de dos casos de *S. Typhi* BLEE destaca la importancia de conocer la procedencia de pacientes con sospecha de fiebre tifoidea antes de pautar un tratamiento empírico. Es esencial la evaluación de resistencias a antibióticos para un correcto tratamiento, prevenir la infección mediante la vacunación en caso de viajar a zonas endémicas y el estudio de portadores crónicos asintomáticos en heces, ya que son una fuente significativa de infección para la comunidad.

**Bibliografía:**

- Masuet-Aumatell C, Atouguia J. Typhoid fever infection - Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Med Infect Dis.* 2021 Mar-Apr;40:101946.
- Rasheed F *et al.* Emergence of Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins in *Salmonella Typhi* in Lahore, Pakistan. *Microorganisms.* 2020 Sep 1;8(9):1336.

**304**

**HALLAZGO DE EOSINÓFILOS EN EL SEDIMENTO DE ORINA COMO CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESQUISTOSOMIASIS**

P. Izquierdo Martínez, J. Martínez Mayordomo, J.Á. Jiménez García.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** La infección por *Schistosoma haematobium* es una enfermedad endémica en África, América latina, Asia y Oriente Medio y afecta a 300 millones de personas. La infección se produce por contacto con aguas contaminadas con cercarias de *Schistosoma*, que atraviesan la piel y llegan a los plexos perivesicales, donde la hembra adulta deposita los huevos. Sin el tratamiento y seguimiento adecuados, la esquistosomiasis puede producir complicaciones como fibrosis vesical, estenosis ureteral, hidronefrosis e incluso insuficiencia renal y cáncer de vejiga.

**Exposición del caso:** Paciente de 22 años procedente de Kenia acude a su MAP por dolor abdominal. Se le solicita analítica completa, aunque solo remite muestra de orina para análisis de anormales y sedimento. La tira reactiva detecta la presencia de hematíes y en la visualización al microscopio del sedimento urinario se observan: 50-100 hematíes/campo y 50-100 leucocitos/campo, predominantemente eosinófilos, lo que hace profundizar el estudio y lleva al hallazgo de un miracidio de *Schistosoma haematobium* recién eclosionado del huevo.

El paciente es remitido a la consulta de Enfermedades Infecciosas, donde refiere como sintomatología hematuria al final de la micción y dolor suprapúbico. En una nueva analítica de sangre destaca la presencia de eosinofilia del 12%, mientras que en la muestra de orina remitida al laboratorio de Microbiología no se hallan huevos ni larvas de *Schistosoma*.

Para completar el estudio, se le realiza una ecografía del aparato urinario que revela engrosamiento de las paredes de la vejiga de aspecto nodular y comienza con tratamiento con praziquantel.

**Discusión:** Los síntomas genitourinarios, generalmente hematuria discontinua y uropatía obstructiva, representan la clínica más llamativa en la infección por *Schistosoma haematobium* y aparecen meses o años tras la exposición, debido a la presencia de huevos en la pared vesical, lo que genera una respuesta granulomatosa, así como úlceras, lesiones ureterales y masas y pólipos que pueden generar obstrucción de la vía urinaria.

Respecto al diagnóstico, se basa en el estudio de huevos de *Schistosoma* en orina, que puede acompañarse en algunos casos de eosinófilos procedentes del granuloma local. El huevo presenta forma oval y un espolón terminal que lo distingue de las demás especies de *Schistosoma*, de origen intestinal, donde el espolón es lateral. La probabilidad de encontrar un huevo o miracidio en orina aumenta si la recogida se realiza de 10am a 2pm, momento en el que la liberación de huevos alcanza su máximo, y tras realizar actividad física, por lo que la sospecha clínica adquiere un papel clave a la hora de obtener una muestra representativa y útil para el diagnóstico.

En este sentido, es fundamental el papel del laboratorio como responsable también de la fase preanalítica, pues, aunque en este caso el hallazgo fue casual, una muestra recogida a primera hora de la mañana puede llevar a un retraso en el diagnóstico, con las repercusiones que eso supone.

En resumen, este caso ejemplifica cómo la distinción al microscopio óptico de eosinófilos en orina puso el foco del analista clínico para dar con la clave diagnóstica en un sedimento aparentemente corriente.

**Bibliografía:**

- Fogazzi, G. B. (2009). The formed elements of the urinary sediment. In *The urinary sediment: An integrated review* (pp. 136–142).
- Sánchez-Molina Acosta (2010). Infección vesical por *Schistosoma haematobium*. *Semergen*, 36(9), 529–532.

305

### HALLAZGO DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* EN PACIENTE CON EPIDIDIMORQUITIS: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.A. El Hadi Barghout, M. Palmero Llopis, J. Gálvez Remón.

Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.

**Introducción:** La epididimoorquitis es la inflamación conjunta del epidídimo y el testículo. Los pacientes afectados pueden tener hinchazón sensibilidad y/o dolor. El diagnóstico de la epididimoorquitis se basa en la exploración física, análisis de orina y ecografía Doppler.

La epididimoorquitis está producida por una infección bacteriana, que puede ser consecuencia de una intervención quirúrgica, de la inserción de una sonda en la vejiga, de la propagación de infecciones cutáneas originadas en otra parte de las vías urinarias; o por infección sexual. Entre las causas poco frecuentes están las infecciones producidas por ciertos virus u hongos.

*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo patógeno oportunista, gram negativo, que encontramos mayoritariamente en vías respiratorias. En este caso clínico, se describe el hallazgo poco frecuente de *Haemophilus influenzae* en la orina de un paciente con dolores escrotales y disuria.

**Exposición del caso:** En el Servicio de Urgencias del centro de referencia de nuestro área sanitaria, se presenta un paciente de 44 años afebril con dolor inguinal bilateral y secreción de pus a nivel de la ingle y al inicio de la micción.

El diagnóstico de epididimoorquitis se basó en los hallazgos clínicos y ecografía. Tras el diagnóstico, se recogió una muestra de orina para el análisis sistemático/sedimento, la detección molecular de infección de transmisión sexual y el cultivo bacteriano.

El análisis del sedimento urinario se realizó en el microscopio automatizado *Sedimax* (Menarini®), donde la orina mostró una piuria importante con 2761 leucocitos/ $\mu$ L. A continuación, la muestra de orina se cultivó en un agar deficiente en cisteína, lactosa y electrolitos (CLED), con un ensayo molecular negativo para *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Tras una incubación aeróbica de una noche, el agar CLED reveló un crecimiento masivo (>100.000 unidades formadoras de colonias/mL) de colonias pequeñas y de aspecto opaco. La identificación de *Haemophilus influenzae* se realizó con el dispositivo *Biotyper* (Bruker®) con una puntuación de coincidencia >2. A continuación, se confirmó la especie *Haemophilus influenzae* aplicando los factores de crecimiento hemina y nicotinamida-adenina-dinucleótido en el agar haemophilus. Posteriormente se realizaron las diferentes pruebas de resistencia bacteriana a los diferentes antibióticos que procedía según protocolo hospitalario.

La cepa de *Haemophilus influenzae* resultó sensible a la ampicilina y resistente al trimetoprim/sulfametoxazol. Finalmente se adaptó el tratamiento antibiótico del paciente según el antibiograma.

**Discusión:** El urocultivo de rutina en nuestro laboratorio no incluye un agar haemophilus, aunque aporta los nutrientes necesarios para favorecer el crecimiento de *Haemophilus spp.* Por ello, la incidencia de la especie en muestras urinarias podría estar infraestimada, sin embargo, la búsqueda bibliográfica no avala que la incidencia de

infección urinaria asociada a *Haemophilus influenzae* sea superior al superior al 1%.

#### Bibliografía:

- Pain, Acute Scrotal. "Prostatitis, Epididymitis, and Orchitis." *Introduction to Clinical Infectious Diseases: A Problem-Based Approach* (2019).
- Ito, Shin, et al. "Haemophilus influenzae isolated from men with acute urethritis." *Sexually transmitted diseases* 44.4 (2017): 205-210.
- Raghavan, Ramya, Jharna Mandal, and Sreerag Kodakkattil Sreenivasan. "Isolation of Haemophilus influenzae from Urine of an Elderly Male Patient with Carcinoma Bladder-An Under-recognised Pathogen?." *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 12.5 (2018).

306

### HALLAZGO DE *MYCOBACTERIUM ABSCESSUS* EN FLEMÓN DE UN VARÓN JOVEN

Á. Liesa Tordera, V. Pérez Doñate, O. Martínez Macías, C. Rubio Arona, M. Borrás Máñez, E. Ibáñez Martínez.

Hospital de la Ribera, Alzira.

**Introducción:** *Mycobacterium abscessus* es una micobacteria no tuberculosa que forma parte del grupo de las micobacterias atípicas de crecimiento rápido. Son organismos ambientales muy ubicuos (red de aguas, suelos) los cuales pueden crecer en una semana.

*M. abscessus* causa principalmente infección pulmonar en pacientes con una patología pulmonar de base; de manera más infrecuente se relaciona con infección de piel y tejidos blandos. Las infecciones de piel y tejido blando causadas por *M. abscessus* se asocian a salones de manicura, piscinas e intervenciones sanitarias como pudiese ser intervenciones odontológicas.

**Exposición del caso:** Varón de 18 años acude en varias ocasiones a Urgencias por motivo de un flemón persistente. Como antecedentes personales de interés destacamos la extracción de cordales seis meses atrás. Las pruebas de imagen mostraban una colección flemosa entre el platismo y el masetero. La ausencia de mejoría clínica del paciente revelaba un aparente fracaso terapéutico de varios tratamientos antibióticos ambulatorios (Amoxicilina-Clavulánico en monoterapia, Levofloxacino en monoterapia y la combinación de Amoxicilina-Clavulánico y Clindamicina). Se drenó escaso contenido purulento del flemón, el cual llega al servicio de Microbiología.

En el cultivo se observó colonias blanquecinas mate e irregulares, las cuales habían crecido en agar chocolate a las 48h. Por la técnica de MALDI-TOF se identificó *Mycobacterium abscessus*. Las pruebas de sensibilidad se realizaron en un centro de referencia desvelando sensibilidad a: Amikacina, Cefoxitina, Ciprofloxacino, Claritromicina, Imipenem, Linezolid y Moxifloxacino; y resistencia a: Tobramicina, Doxiciclina y Cotrimoxazol. El resto de las pruebas mostraron ausencia de adenopatías y complicaciones bronquiales. Tras conocer la sensibilidad, se le pautó Moxifloxacino, Claritromicina y Linezolid como tratamiento ambulatorio, mostrando mejoría clínica en las revisiones siguientes.

**Discusión:** Las micobacterias no tuberculosas son patógenos emergentes cuya incidencia está aumentando

en países industrializados. Las nuevas perspectivas de futuro deben conducir al desarrollo de mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas frente estas bacterias, sobre todo frente a *Mycobacterium abscessus*.

### 307

#### HEMÓLISIS INTRAVASCULAR MASIVA Y FRACASO MULTIORGÁNICO SECUNDARIOS A BACTERIEMIA POR *C.PERFRINGENS*

R. Randolfe Ricart<sup>1</sup>, A. Vilas Basil<sup>2</sup>, A. Suárez López<sup>2</sup>, M. Khalifa Shahat Khalaf<sup>2</sup>, A. Padrós Fluvià<sup>2</sup>, M. Canal Aranda<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona; <sup>2</sup>Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona.

**Introducción:** El shock séptico por *Clostridium spp.* es una entidad rara (menos del 3% de hemocultivos) producida principalmente por *C.perfringens* que habitualmente afecta a pacientes con enfermedad de base (preferentemente maligna). Suele existir foco hepatobiliar o intestinal subyacente y se asocia a alta letalidad (70-100%), sobre todo cuando se acompaña de hemólisis masiva (7-15% de bacteriemias).

**Exposición del caso:** Paciente varón de 79 años con principal antecedente de aplasia medular grave recientemente diagnosticada que acude a urgencias de nuestro hospital el día 18/2/23 por fiebre de 38.4°C sin foco. No refiere otra sintomatología.

A la exploración destaca ictericia mucocutánea, coluria y molestias a la palpación del hipocondrio derecho.

Pruebas de laboratorio:

- Hemograma: Hb hasta 4.7 g/dl y plaquetopenia hasta 23000/μL.
- Bioquímica: hemólisis persistente (índices 2101 a 2501) que no permite la entrega de resultados de las determinaciones analizadas por fotometría.
- Gasometría/POCT: bilirrubina total hasta 13 mg/dL y lactato hasta 7 mmol/L.
- Coombs: negativo (descarta hemólisis de causa inmune).
- Frotis sanguíneo: no se objetivan esquistocitos (descarta microangiopatía). Se observan esferocitos, equinocitos, hematíes fantasma (restos de membrana eritrocitaria con pérdida del contenido celular que se presentan decolorados) y algún bacilo aislado.

Posteriormente, los autoanalizadores hematológicos sobreestiman el recuento plaquetar al contabilizar los hematíes fantasma como plaquetas (hasta 575000/μL, a pesar de recuento manual <20000/μL).

Los hemocultivos son positivos, con bacilos grampositivos en el gram y crecimiento en el cultivo anaerobio de *C.perfringens*, identificado mediante espectrometría de masas MALDI-TOF.

A nivel clínico el paciente presenta insuficiencia renal y fallo hepático agudos, junto a deterioro respiratorio y hemodinámico que requieren ingreso en UCI. Finalmente sufre parada cardiorrespiratoria y es exitus el día 20/2/23.

**Discusión:** La extrema virulencia de *C.perfringens* en estos casos se debe a su alta tasa de duplicación (solo 7 min), con gran producción de alfatoxina (fosfolipasa C lecitinas) que hidroliza los fosfolípidos de la membrana del eritrocito, causando esfencitosis y la consecuente hemólisis intravascular. Esto desencadena coagulopatía de consumo

y fracaso renal agudo con una mortalidad cercana al 100%.

Por este motivo, ante toda sepsis que curse con hemólisis masiva debemos sospechar la presencia de *C.perfringens*, especialmente si existe factor predisponente como edad avanzada, diabetes, enfermedad hepatobiliar o intestinal, o neoplasia hematológica, para administrar tratamiento antibiótico y de soporte intensivo y precoz.

Asimismo, en un paciente con hemólisis el laboratorio clínico debe realizar las acciones pertinentes que permitan orientar el diagnóstico aunque no se pueda disponer de valores numéricos fehacientes, para hacer posible un manejo clínico más ágil y efectivo que permita reducir la mortalidad.

#### Bibliografía:

- Miranda C, Rojo MD. Clostridium perfringens: infecciones de piel y tejidos blandos. Control calidad SEIMC
- Microbiología y Parasitología Médicas. Prats G. Editorial Panamericana. 2019
- Bosma M, Hudig F, Russcher H, Smit B, Van der Helm M. Massive hemolysis due to *Clostridium perfringens*: a laboratory's perspective. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2020;58(11), 295-297
- Guinón-Muñoz L, Gutiérrez-Fornés C, Landeyro J, Molina-Borras Á. Hemólisis masiva en un caso de sepsis por Clostridium perfringens. Revista del Laboratorio Clínico. 2013;6(4):176-179

### 308

#### IDENTIFICACIÓN CASUAL DE ENTEROBIUS VERMICULARIS EN COLONOSCOPIA

A. Blanco Hernández, A. González Sarria, C. García Bertolín, L. Seijas Pereda, C. Rescalvo Casas, M. Hernando Gozalo, F. Pérez García, R. Pérez Tanoira.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** *Enterobius vermicularis*, conocido popularmente como oxiuro, es un parásito intestinal patógeno humano perteneciente a la familia de nematodos. La enterobiasis (oxiuriasis) es la infección helmíntica más común en niños en edad escolar/preescolar y en condiciones de hacinamiento. En EEUU y Europa occidental ocurre comúnmente.

Las hembras adultas grávidas de *E. vermicularis* migran de noche fuera del ano y ovipositan mientras se arrastran sobre la piel del área perianal. La infección se produce por autoinoculación de los huevos por contaminación fecal-oral. Después de la ingestión de los huevos, las larvas eclosionan en el intestino delgado y el adulto se establece en el colon.

El método diagnóstico de elección es el Test del celo o la técnica de Graham, que consiste en presionar una cinta de celo transparente en los pliegues perianales para posteriormente pegarlo en un portaobjetos y observar los huevos al microscopio. La identificación de larvas en colonoscopia es inusual.

**Exposición del caso:** Varón de 43 años que consulta por episodios de rectorragia y proctalgia. Se realiza colonoscopia donde se identifica un elemento alargado, blanquecino y móvil en ciego, que podría corresponder con un oxiuro. Se extrae muestra del tejido y se remite al Servicio de Microbiología.

La muestra de tejido se observa al microscopio y se

identifica hembra adulta de *E. vermicularis* y huevos.

El paciente, aunque no presentaba clínica relacionada con este parásito, fue tratado con mebendazol.

**Discusión:** *E. vermicularis* tiene una alta prevalencia en población pediátrica y la técnica principal para su detección de laboratorio es el Test de Graham. Sin embargo, el hallazgo de este parásito en colonoscopia es infrecuente.

La mayoría de infecciones por *E. vermicularis* son asintomáticas. El síntoma más típico es el prurito perianal, especialmente nocturno, que puede dar lugar a excoriaciones y sobreinfección bacteriana.

Debido a que existe una elevada tasa de transmisión familiar, es conveniente tratar a los pacientes y todos sus convivientes de forma simultánea. Por otro lado, adoptar medidas de higiene como el lavado de manos y ropa también es esencial para minimizar la probabilidad de propagación de la infección.

**Bibliografía:**

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterobiasis. Agosto, 2019.

### 309

#### INCIDENCIA DE GRIPE Y VRS EN LAS ÚLTIMAS TEMPORADAS EPIDEMIOLÓGICAS EN NUESTRO HOSPITAL

J. Sánchez Cortés<sup>1</sup>, M. Cárcel Pérez<sup>1</sup>, M.F. Font Picó<sup>1</sup>, B. Canivell Movilla<sup>1</sup>, J.P. Sánchez Marín<sup>1</sup>, X. Gabaldó Barrios<sup>1</sup>, F. Ballester Bastardie<sup>1</sup>, I. Pujol Bajador<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Sant Joan, Reus; <sup>2</sup>Hospital Universitari Sant Joan, Reus, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, IISPV, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona.

**Introducción:** La pandemia de COVID-19 ha modificado las dinámicas de circulación viral, observando un desplazamiento en la incidencia de otros virus respiratorios (VR) estacionales. Por ello, la carga de hospitalización derivada del impacto de este cambio en el patrón epidémico estacional de VR no SARS-CoV-2, como el virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial (VRS), también se ha visto afectada.

**Objetivo:** Estudio retrospectivo de los casos de gripe y

VRS en las temporadas epidemiológicas 2019-2020, 2020-2021, 2021-2022 y 2022-2023.

**Material y métodos:** Se incluyeron resultados de 7572 pacientes entre octubre de 2019 y abril de 2023 que acudieron a urgencias con clínica respiratoria. Se consideró "temporada epidemiológica" como el tiempo transcurrido desde la semana 40 de un año hasta la semana 20 del año siguiente. Los exudados/aspirados nasofaríngeos se analizaron mediante los kits *Real Time-Polimerase Chain Reaction* (RT-PCR) Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV y Xpert® Xpress Flu/RSV. En este estudio no se consideró el SARS-CoV-2.

**Resultados:** Se analizaron 7572 muestras de las cuales se detectó algún VR no SARS-CoV-2 en 2025 (25,7% de los casos estudiados). La edad media de los pacientes con resultado positivo fue de 42,3±34,4 años, siendo un 70,7% varones. A continuación, se muestran los resultados obtenidos estratificados por VR, rangos semanales y temporada epidemiológica:

No se detectaron casos positivos de VR en la temporada epidemiológica 2020-2021 (n=2031), a expensas de la propagación de SARS-CoV-2.

**Conclusiones:** Con la expansión del SARS-CoV-2, se advirtió una marcada disminución de los VR hasta su desaparición en abril de 2020. En primavera-verano de 2021, se observó un incremento de los casos de VRS fuera de su presentación habitual en el tiempo, coincidiendo con una elevación de casos de Influenza A, el descenso de casos de COVID-19 y la relajación de las medidas de prevención. Sin embargo, en la última temporada, se apreció cómo la incidencia de VRS regresó a su patrón usual, mientras que el virus de la Influenza A sufrió un ligero adelanto estacional. Por otro lado, no se detectaron casos de Influenza B durante el esplendor del virus pandémico, aunque volvió a resurgir en la temporada 2022-2023 con el mismo modelo estacional que en la temporada 2019-2020. En nuestro centro, el VR con mayor porcentaje de positividad registrado fue VRS en la temporada pre-COVID-19, mientras que en las temporadas post-COVID-19 fue Influenza A.

**Bibliografía:**

- C. Delgado-Sanz. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. 2020, 1-8.

Semanas	2019-2020 (n=963)			2021-2022 (n=2443)			2022-2023 (n=2135)		
	Gripe A	Gripe B	VRS	Gripe A	Gripe B	VRS	Gripe A	Gripe B	VRS
40-44						37	31		48
45-48			3	3		52	97		114
49-52	2	1	113	7		38	248		90
1-4	40	28	103	7		10	67	7	45
5-8	100	124	47	3		2	28	43	19
9-12	37	36	9	39		1	3	97	2
13-20	4	1	2	204		5		28	
<b>Total positivos</b>	183	190	277	263		145*	474	175	318
<b>% positividad</b>	19,0	19,7	28,8	10,8		5,9	22,2	8,2	14,9

Los espacios en blanco indican ausencia de casos positivos.  
\*Desde la semana 20 a la 40 de 2021 se detectaron 50 casos.

310

### INFECCIÓN INVASIVA POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES* ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD CON DESENLAZADO FATAL

A. Delgado Baena, C. Martín Tovar, P. Parrado Hernando, L. Velasco Rodríguez, C. Amores Antequera, J.M. Molina Santiago.

Hospital San Agustín, Linares.

**Introducción:** *Streptococcus pyogenes* es una bacteria coco grampositiva, catalasa negativa y beta-hemolítica perteneciente al grupo A de Lancefield. Es causante de infecciones de piel y tejidos blandos, así como de infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. Su presentación clínica es variable y, en ocasiones, provocan infecciones invasivas con elevada mortalidad.

**Exposición del caso:** Presentamos en el caso una mujer adulta de 47 años de edad que fue atendida en la Unidad de Urgencias de nuestro hospital. La paciente acudió expresando sensación de distermia, malestar general de 72 horas de evolución, náuseas y vómitos. Además presentó dificultad respiratoria y dolor abdominal. Tras valorar con la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se decide ingresar en la misma por sospecha de shock séptico secundario a neumonía grave.

Tras solicitar una analítica, resumimos los datos más relevantes en la siguiente tabla:

Parámetros	Unidades
Recuento Leucocitos	0,7 x 10 <sup>9</sup> /uL
Lactato deshidrogenasa	289 U/L
Proteína C Reactiva	374,9 mg/dL
Procalcitonina	41 ng/mL
Ácido láctico	61 mg/dL

Debido a la sospecha de bacteriemia, el Servicio de Microbiología recibe una muestra de hemocultivo, que tras un día de incubación, proporciona un resultado preliminar en el que se aísla *S. pyogenes* con Antibióticos de elección: Penicilina G asociada a Clindamicina o Linezolid, aunque con Antibiógrama pendiente de realización.

A pesar de la rapidez de actuación por parte de los servicios de Urgencias, UCI y Microbiología, la paciente fallece por un grave deterioro de la condición respiratoria y bradicardia extrema sin respuesta a la medicación ni a la reanimación cardiopulmonar avanzada, todo ello por una fatal evolución de una grave neumonía adquirida en la comunidad y el estado de sepsis provocado por la misma.

**Discusión:** El shock séptico es el final de numerosos procesos infecciosos que ponen en peligro la vida, consecuencia de patógenos que producen enfermedades leves, pero que en determinadas circunstancias pueden evolucionar a cuadros graves que terminan en fallecimiento, planteando un problema en su detección y diagnóstico.

*S. pyogenes* puede originar infecciones leves como amenazantes para la vida, por lo que es de gran importancia, no solo cumplir con la normativa de obtención y envío de muestras, sino además tener una estrecha relación con el microbiólogo de referencia.

#### Bibliografía:

- Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía

para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2007 [citado el 11 de mayo de 2023];25(2):111–30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-guia-el-diagnostico-tratamiento-del-13098572>

- Arias-Constantí V, Trenchs-Sainz de la Maza V, Sanz-Marcos NE, Guitart-Pardellans C, Gené-Giralt A, Luaces-Cubells C. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: ingresos durante 6 años. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)* [Internet]. 2018 [citado el 11 de mayo de 2023];36(6):352–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-enfermedad-invasiva-por-streptococcus-pyogenes-S0213005X17301921>

311

### INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL DIAGNOSTICADAS MEDIANTE TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR DURANTE 2019-2022

M. Cárcel Pérez, M.F. Font Pico, J. Sánchez Cortés, B. Canivell Movilla, J.P. Sánchez Marín, F. Ballester Bastardie, I. Pujol Bajador, X. Gabaldó Barrios.

Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

**Introducción:** Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un problema importante de salud pública, no solo por las enfermedades que producen, si no por las complicaciones y secuelas que pueden ocasionar. Por ello, es importante realizar un diagnóstico y tratamiento precoz para evitar el contagio.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de ITS diagnosticadas mediante técnicas de biología molecular durante el periodo 2019-2022 en el área de influencia de nuestro centro con la finalidad de dotar de medios adecuados para poder actuar con rapidez y, así, mejorar el control de dichas enfermedades.

**Material y métodos:** El estudio recoge los resultados de las muestras analizadas para diagnóstico molecular de ITS desde del año 2019 al 2022. La técnica empleada es la PCR en tiempo real con el kit Alinity STI (Abbott), que permite la detección conjunta de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* y *Mycoplasma genitalium*. Las diferentes muestras en las que se realizó el análisis son: exudados endocervicales, vaginales y uretrales, frotis anal, orina, exudados faríngeos y frotis de úlceras.

**Resultados:** Durante el periodo 2019-2022 se analizaron un total de 1680 muestras de las que se obtuvieron 325 casos positivos (19,35%). La ITS más frecuente fue *C. trachomatis* (46,46%), seguido de *M. genitalium* (22,77%), *N. gonorrhoeae* (16,31%) y *T. vaginalis* (14,46%). En la tabla 1 se muestran el número de casos positivos por año, así como sus correspondientes datos demográficos de sexo y edad. (Ver tabla)

**Conclusión:** Según nuestros datos, la incidencia de ITS en nuestra población aumenta en el periodo de tiempo estudiado. Las técnicas de biología molecular han adquirido una gran relevancia a la hora de diagnosticar las ITS ya



ITS	2019 (n=278)			2020 (n=311)			2021 (n=423)			2022 (n=668)		
	Nº Casos (% total)	Sexo (% mujeres)	Edad media (años)	Nº Casos (% total)	Sexo (% mujeres)	Edad media (años)	Nº Casos (% total)	Sexo (% mujeres)	Edad media (años)	Nº Casos (% total)	Sexo (% mujeres)	Edad media (años)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	34 (12,23%)	85,30%	30,7	33 (10,61%)	66,70%	30,15	37 (8,75%)	75,68%	27,70	47 (7,04%)	57,45%	27,83
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	6 (2,16%)	50%	40,33	8 (2,57%)	25%	30,00	5 (1,18%)	40,00%	29,80	34 (5,09%)	35,29%	29,24
<i>Trichomonas vaginalis</i>	8 (2,87%)	100%	36,13	9 (2,89%)	66,70%	36,44	10 (2,36%)	100,00%	42,10	20 (9,99%)	100,00%	35,65
<i>Mycoplasma genitalium</i>	14 (5,03%)	85,71%	28,64	8 (2,57%)	87,50%	27,50	17 (4,02%)	88,24%	31,35	35 (5,24%)	65,71%	30,34

(Comunicación 311)

que cada año ha aumentado su demanda, ayudando así a la detección precoz de las infecciones. Sin embargo, las técnicas de cultivo tradicionales siguen siendo necesarias en las infecciones por *N. gonorrhoeae* para determinar la sensibilidad antibiótica, ya que una de las posibles causas es la generación de resistencia a antibióticos.

Nuestro centro ha decidido incorporar las técnicas de PCR a tiempo real de diagnóstico de ITS entre otros motivos debido al aumento de su incidencia. De esta manera, podremos ayudar a obtener un diagnóstico rápido y tratamiento eficaces, prevenir complicaciones y evitar nuevos contagios.

#### Bibliografía:

- Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2019. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública; 2021.
- López de Munain, J. Epidemiología y control actual de las infecciones de transmisión sexual: papel de las unidades de ITS. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Volume 37, Issue 1, 2019, Pages 45-49.
- Fabregat AB. Et al. Antibiotic susceptibility and genotypic characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in the Comunidad Valenciana (Spain): GONOVig project. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jan 14:S2529-993X(23)00001

### 312

#### MALARIA EN PACIENTE PROVENIENTE DE ZONA ENDÉMICA

J. León Lázaro, R. Herranz Llorente, S. Martín Junco, F. Sánchez-Escribano Del Palacio, B. Sacristán Enciso, M. Espárrago Rodilla.

Hospital de Mérida, Mérida.

**Introducción:** La malaria o paludismo es una patología producida por los parásitos del género *Plasmodium* especialmente las especies *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*. Los parásitos invaden los hematíes donde se alimentan de la hemoglobina y se multiplican destruyéndolos y liberándose cada 3 o 4 días según la especie, desencadenando los síntomas típicos de la enfermedad como fiebres altas.

En este póster, se presenta el caso de un paciente

proveniente de Guinea Ecuatorial, que acude al servicio de Urgencias por un cuadro de fiebre alta junto con malestar general luego de su viaje.

**Exposición del caso:** Paciente de 42 años que consulta al servicio de Urgencias Hospitalario por un cuadro de fiebre alta, de hasta 39°C, acompañado de malestar general tras un viaje a Guinea Ecuatorial hace unas semanas.

Se realiza una analítica completa donde se objetivan algunas alteraciones poco significativas. Dada la situación epidemiológica de paciente (viaje a zona endémica sin realizar profilaxis antipalúdica), se solicita un frotis de sangre donde se objetiva la presencia de formas anilladas con un doble núcleo de cromatina en algunos hematíes, sugestivo de la infección por *Plasmodium falciparum*.

Tras los resultados de las pruebas iniciales, el paciente ingresa en Medicina Interna donde se le realiza una ecografía para valorar una posible esplenomegalia, donde no se objetiva ningún cambio significativo e inicia el tratamiento combinado de Proguanil y Atovacuona recomendado para *P. falciparum*.

**Discusión:** La malaria es una enfermedad producida por los parásitos del género *Plasmodium* las cuales pueden llegar a ser mortales si no tienen el tratamiento adecuado. La recomendación es la combinación de varios fármacos antipalúdicos junto con tratamiento de soporte de los posibles síntomas.

Su diagnóstico puede llevarse a cabo en el Laboratorio mediante un frotis de sangre o bien mediante la técnica de la gota gruesa para identificar los trofozoítos del parásito. También existen técnicas rápidas para la detección de alguna de las especies, así como PCR para la confirmación del diagnóstico.

Es importante conocer en los Laboratorios de Urgencia reconocer este parásito y sospechar de su presencia en pacientes con un cuadro clínico y situación epidemiológica compatible dado que en nuestro entorno no es raro ver casos importados ya sea de turistas o migrantes y que, de no instaurarse el tratamiento, puede llegar a ser mortal.

### 313

#### MENINGITIS CRIPTOCÓCICA. DIAGNÓSTICO DURANTE ESTUDIO DEL LCR

A. Rubio Peral<sup>1</sup>, A. Velasco Romero<sup>1</sup>, M. García-Alcalá Hernández<sup>1</sup>, M. Sagredo Del Rio<sup>2</sup>, M. Alonso Diñeiro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario La Mancha Centro, Alcázar de San Juan; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

**Introducción:** La meningoencefalitis criptocócica es una micosis causada por *Cryptococcus neoformans*, una levadura encapsulada que se adquiere por inhalación de polvo contaminado con excrementos especialmente palomas.

En inmunocompetentes la infección es generalmente asintomática y autolimitada, sin embargo en inmunocomprometidos, puede diseminarse de forma sistémica, generalmente al cerebro y meninges, lo que requiere tratamiento intensivo ya que amenaza la vida del paciente.

**Exposición del caso:** Varón de 36 años natural de Brasil, acude a urgencias refiriendo cefalea holocraneal y pulsátil de 3 meses de evolución con progresión en intensidad. El paciente niega contactos sexuales de riesgo, drogadicción, consumo de comida en mal estado y contacto con animales.

Se realiza una punción lumbar junto con analítica básica, que muestra anemia y un aumento de la PCR (1,4 mg/dL).

En el recuento celular del LCR se observan 53 hematíes/ $\mu$ L, 5 leucocitos/ $\mu$ L y estructuras compatibles con levaduras. La glucosa del LCR es de 22 mg/dL (VN: 50- 80) y las proteínas de 44.0 mg/dL (VN: 5-40)

Ante la carencia de tinta china para la visualización de las cápsulas, se realiza una tinción diferencial utilizando portaobjetos preteñidos (Testsimplets®)(figura 1) y una tinción Gram (figura 2).

En la tinción diferencial observamos estructuras levaduriformes color violeta a las que se les presume la presencia de una cápsula. En la tinción Gram, vemos estructuras grampositivas que concuerdan con levaduras.

Se comunica al clínico la sospecha de una infección por *Cryptococcus*, y se aconseja la realización de una serología infecciosa por VIH. Se completa el estudio realizando un cultivo de la muestra, y un panel FilmArray® de meningitis.

Los resultados arrojan una serología positiva por VIH (con recuento de linfocitos CD4 de 65 células/ $\mu$ L, lo que nos da una idea de lo avanzada que se encuentra la infección) y un FilmArray® positivo a *Cryptococcus neoformans/gattii*.

La infección por VIH se confirma como VIH-1 por técnicas de inmunoblot, con una carga viral de 803000 copias/mL.

En el cultivo en agar Sabouraud se aísla la levadura *Cryptococcus neoformans* identificada a través de MALDI-TOF, confirmando finalmente el diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica.

**Discusión:** La sospecha de criptococosis se logra durante el análisis del LCR a través de la observación de estructuras levaduriformes, ya que, al no existir diagnóstico de VIH previo u otras patologías como inmunosupresión o diabetes, esta suposición no entra dentro del diagnóstico diferencial del paciente a su llegada a urgencias.

Un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden ayudar a reducir la mortalidad de la meningitis criptocócica, lo que supone un 15 % de la mortalidad relacionada con el SIDA a nivel mundial.

La tinción negativa con tinta china constituye una metodología diagnóstica presuntiva de criptococosis, siendo uno de los métodos más utilizados. En nuestro caso conseguimos una buena visualización de la cápsula utilizando los portaobjetos preteñidos.

#### Bibliografía:

1. Gary M Cox, John R Perfect. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in patients with HIV [Internet]. UpToDate. 2020
2. Cathy A Petti, Christopher R Polage M. Molecular diagnosis of central nervous system infections.

[Internet]. UpToDate. 2015

3. Codina MG, Cuero M de, Echevarría JE, Vicente. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC. 2010.

### 314

#### MÉTODOS DE CONCENTRACIÓN DE BACTERIAS PARA LA IDENTIFICACIÓN RÁPIDA DE BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS A PARTIR DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS MEDIANTE MALDI-TOF MS

E. Astobieta Madariaga<sup>1</sup>, E. Jaray Moncunill<sup>1</sup>, C. Alberdi Garcia Del Castillo<sup>1</sup>, B. Fernandez Caso<sup>1</sup>, C. Rodriguez Lucas<sup>2</sup>, M.I. Enguita Del Toro<sup>1</sup>, V. Garcia Moreira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Cabueñes, Gijón; <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** Las infecciones del torrente sanguíneo son uno de los síndromes infecciosos asociados a mayor morbi-mortalidad. La rápida identificación del agente causal a partir de los hemocultivos (HC) positivos, es un factor crítico para la implementación de tratamientos antimicrobianos efectivos, teniendo un elevado impacto en la supervivencia de los pacientes. Recientemente, se han desarrollado diferentes métodos que permiten concentrar las bacterias presentes en HC positivos para realizar la identificación del microorganismo directamente sobre ellos.

**Objetivos:** Comparar tres métodos de concentración bacteriana para la identificación rápida de bacterias Gram-negativas, a partir de HC positivos mediante MALDI-TOF/MS.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio 44 HC positivos en los que se habían identificado mediante el método de referencia (subcultivo en medio sólido e identificación mediante MALDI-TOF/MS) bacterias Gram-negativas, entre las cuales se encontraban: *Escherichia coli* (n=24), *Klebsiella pneumoniae* (n=7), *Pseudomonas aeruginosa* (n=6), *Citrobacter freundii* (n=4), *Enterobacter cloacae* (n=2) y *Pasteurella multocida* (n=1).

Se emplearon tres métodos de concentración de bacterias a partir de la sangre del HC positivo para su posterior identificación.

Las técnicas empleadas fueron: 1) Sepsityper de Bruker, el cual consta de dos ciclos de lavado y dos pasos de centrifugación a 13000-15000 rpm durante de 2 y 1 minuto para concentrar las bacterias; 2) método casero utilizando Triton X-100 para los lavados y los mismos procesos de centrifugación que el método anterior; y 3) método casero con un solo paso de centrifugación (2500 rpm durante 5 min) y sin lavados, en el cual la separación y concentración de las bacterias se realiza mediante un tubo con separador de gelosa.

**Resultados:** De las 44 muestras incluidas se obtuvo una identificación correcta a nivel de género y especie en comparación con el método de referencia en 28 (63,63%), 31 (70,45%) y 27 (61,36%) de los HC procesados por el método 1 (Sepsityper de Bruker), 2 (Triton X-100) y 3 (Tubo de gelosa), respectivamente. En la Tabla 1 se encuentran los resultados disgregados por microorganismos. La ausencia de picos en los espectros de masas de MALDI-TOF MS fue la causa de no identificación en el resto de casos, no produciéndose ninguna identificación errónea.

**Tabla 1:** Identificación de bacterias Gram-negativas usando los tres métodos de concentración bacteriana, a partir de hemocultivos positivos mediante MALDI-TOF/MS.

Microorganismo	n	Número de muestras (%) correctamente identificadas		
		Método 1	Método 2	Método 3
<i>E. coli</i>	24	20 (87%)	18 (78,3%)	20 (87%)
<i>K. pneumoniae</i>	7	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<i>P. aeruginosa</i>	6	5(83,3%)	5(83,3%)	2(33,33%)
<i>C freundii</i>	4	4(100%)	4(100%)	3(75%)
<i>E. cloacae</i>	2	0(0%)	2(100%)	2(100%)
<i>P. multocida</i>	1	0(0%)	0(0%)	0(0%)

**Conclusiones:** La correcta identificación de bacterias a partir de sangre directa de HC positivo mediante los tres métodos estudiados ha demostrado una alta eficacia (61,36-70,45%), especialmente para el patógeno más frecuente de bacteriemia, *E. coli* (78,3-87%).

La implementación de estos métodos en los laboratorios de microbiología clínica permite en un elevado número de muestras la identificación precoz de bacterias Gram-negativas a partir de HC positivo, con técnicas poco costosas y de fácil metodología.

#### Bibliografía:

- Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The costeffectiveness of rapid diagnostic testing for the diagnosis of bloodstream infections with or without antimicrobial stewardship. Clin Microbiol Rev 2018;31.
- Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections A state-of-the art. Front Microbiol 2016;7:697.
- Altun O, Botero-Kleiven S, Carlsson S, Ullberg M, Ozenci V. Rapid identification of bacteria from positive blood culture bottles by MALDI-TOF MS following short-term incubation on solid media. J Med Microbiol 2015;64: 1346-52

315

## MICROBIOLOGÍA DE LA URETRITIS EN UN ÁREA DE SALUD

E. Ibáñez Martínez, V. Pérez Doñate, M. Borrás Máñez, C. Rubio Arona, Á. Liesa Tordera, O. Martínez Macías.

Hospital de la Ribera, Alzira.

**Introducción/objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar los microorganismos aislados en exudados uretrales durante el período 2021-2022 para evaluar el impacto de este posible patógeno de transmisión sexual en nuestra área de salud.

**Material y método:** Se estudiaron de forma retrospectiva los resultados microbiológicos de las muestras de exudados uretrales de hombres recibidas en el laboratorio de microbiología clínica durante el período 2021-2022 mediante el sistema de información del laboratorio (Servolab Medizin Software, GmbH, Alemania).

Los cultivos de bacterias, hongos y *Trichomonas vaginalis*

se realizaron mediante cultivo en medios habituales siguiendo los protocolos de la SEIMC. El cultivo de micoplasmas se realizó en galerías Mycoplasma IST3 (bioMérieux, Francia) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se utilizaron dos paneles moleculares de detección de microorganismos causantes de ITS: eazyplex® STD complete (Amplex Biosystems GmbH) durante el primer período del estudio (hasta agosto de 2022) y Allplex™ STI Essential Assay (Seegene®, Seoul, Korea) desde agosto de 2022 hasta la finalización del estudio. Asimismo, se realizó detección de *C. trachomatis* mediante una PCR casera.

**Resultados:** Se recibieron un total de 413 muestras de hombres con una edad media de 41 años (DS 17,2). Se realizó cultivo de bacterias en 378 (94%), de *T. vaginalis* en 162 (40,3%), y de hongos en 159 (38,6%). En 89 (21,5%) muestras se realizó panel molecular de ITS y en 30 (7,3%) PCR de *C. trachomatis*. Hubo un total de 145 aislados (Tabla 1). Destaca que en un 20% de las muestras positivas se aisló gonococo, seguido de un 19% de *H. parainfluenzae*. Sólo en tres ocasiones se aisló *H. parainfluenzae* junto a otros microorganismos, en un caso junto a *N. gonorrhoeae* y en dos con *S. agalactiae*.

Tabla 1. Microorganismos aislados en exudado uretral.

MICROORGANISMO	N	(%)
<b>Bacterias</b>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	29	20,0
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	27	18,6
<i>Escherichia coli</i>	10	6,9
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	6,2
<i>Ureaplasma spp.</i>	7	4,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	3,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	2,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2,8
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4	2,8
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	2,1
<i>Mycoplasma hominis</i>	2	1,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,4
Otros	11	7,6
<b>Levaduras</b>		
<i>Candida albicans</i>	20	13,8
<i>Candida parasilopsis</i>	6	4,1
<i>Candida tropicalis</i>	2	1,4
<b>Total</b>	145	100,0

**Conclusión:** *N. gonorrhoeae* es el principal causante de uretritis detectado en nuestro medio.

*H. parainfluenzae* puede ser un causante emergente a considerar en el diagnóstico de uretritis no gonocócica, como se ha descrito recientemente en la bibliografía.

Creemos que puede haber un infradiagnóstico de *C. trachomatis* ya que sólo en un tercio de las muestras se solicita su detección.

316

**MIOSITIS EN PACIENTE PEDIÁTRICO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

N.M. Aguado Márquez, A. Redruello Alonso, L. De La Casa Domingo, M. Boufounas, N. Muñoz Gómez, J. Docampo Cordeiro, R. Barquero Jiménez, M.L. Casas Losada.

*Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** Ante un cuadro de alteración de la marcha en un paciente pediátrico, el diagnóstico diferencial es amplio. En los primeros años de vida, y en cuadros crónicos, habrá que descartar enfermedades metabólicas y cuadros neuromusculares. Otras patologías a descartar son artritis séptica, sinovitis transitoria, traumatismos, cuadros reumatológicos (dermatomiositis) o miositis aguda. Será de gran importancia la historia clínica, así como la realización de pruebas complementarias para orientar el diagnóstico.

**Exposición del caso:** Acude a Urgencias un niño de 9 años por clínica catarral y fiebre de 4 días de evolución que desde esa mañana acompaña de mialgias en miembros inferiores (MMII) y exantema no pruriginoso en codos. Refieren test de *Streptococcus pyogenes* negativo realizado en Atención Primaria. A la exploración se evidencian lesiones papulosas de 1-1.5 cm, confluentes y eritematosas en región de ambos codos, así como lesiones maculares en plantas de los pies. Los padres refieren aparición de mismas lesiones en palmas de las manos previo a la aparición del cuadro. Presenta también dolor a la palpación en MMII, marcha dificultosa con aumento de la base de sustentación, aunque con fuerza conservada. Se solicita analítica, sistemático de orina y PCR de gripe/VRS. La analítica presenta CPK de 17570 U/L, LDH 539, GPT 88, GOT 453, PCR <0.03. La orina no presentó alteraciones y la PCR resultó positiva para Virus Influenza B. Se realizaron mediciones seriadas de CPK, alcanzando niveles de hasta 25000 U/L. Finalmente el diagnóstico fue miositis aguda benigna viral, remitiendo el cuadro a la semana del inicio de la clínica.

**Conclusiones:** La miositis aguda benigna infantil es una complicación inflamatoria esporádica asociada más frecuentemente a virus influenza A y B, aunque también puede darse en concomitancia con virus parainfluenza, adenovirus, Epstein-Barr, dengue y Mycoplasma. Es característico que el cuadro curse con elevación de CPK y GOT, por lo que en este caso la analítica fue clave para el diagnóstico. Generalmente, afecta a niños en edad escolar y la sintomatología es variable, desde dolor muscular leve hasta rhabdomiólisis. En cualquier caso, suele ser autolimitado y resolverse pasados 4-10 días del inicio del cuadro sin secuelas. Además de la clínica muscular, puede verse acompañado de otra clínica propia de la infección viral, como síntomas respiratorios y eritema cutáneo. En el ámbito pediátrico hay una alta incidencia de cuadros infecciosos virales. Por lo tanto, es importante tener presente esta patología y su manejo en el diagnóstico diferencial, especialmente ante la aparición de clínica neuromuscular, frente a otras enfermedades menos prevalentes y que supongan estudios diagnósticos más complejos y específicos.

**Bibliografía:**

- Öztürk B, Göktuğ A, Bodur İ, et al. Benign acute childhood myositis: Factors associated with muscle symptoms and resolution. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15273. doi:10.1111/ped.15273
- Delavar MA, Ebrahimi HK, Borhani N, et al. Evaluation

of the prevalence and clinical and laboratory features of acute viral myositis in children with influenza referred to the emergency department of Ali Asghar Tehran Hospital in 2019 and 2020. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(6):2744-2749. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_1940\_21

- Yada M, Koga H. Influenza-associated myositis with unusual clinical manifestations. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14672. doi:10.1111/ped.14672

317

**PERFIL DE LOS PACIENTES VIH ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

J. Rodríguez Afonso, G. García De La Rosa, M.D. Martín Martínez, N. Hernando Parreño, R. Pérez Rodríguez.

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** Pese a los avances en prevención y tratamiento, la infección por VIH sigue siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial. Para comprender mejor el perfil clínico y epidemiológico de la enfermedad, es fundamental caracterizar a los pacientes con VIH, información que puede ser de utilidad para diseñar programas de prevención y tratamiento más efectivos.

**Objetivos:** Identificar las principales características de los pacientes con VIH que se encuentran en seguimiento en un hospital de tercer nivel.

**Material y método:** Estudio retrospectivo de 129 pacientes con diagnóstico de infección por VIH naïve desde el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019 en seguimiento en consultas externas de Medicina Interna.

Se recogieron datos demográficos (edad y sexo), antecedentes personales de interés (hábitos tóxicos y patologías previas), datos relacionados con la infección (forma de transmisión, infecciones de transmisión sexual (ITS) concomitantes y coinfecciones con virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC)) y datos relacionados con el tratamiento (adherencia) a través del Sistema de Información Hospitalaria y, los datos relacionados con parámetros de laboratorio (linfocitos CD4 al diagnóstico y en el control de seguimiento anual) del Sistema Informático de Laboratorio (LIS). Se definió diagnóstico tardío (DT) como la presencia de menos de 350 CD4/μL al diagnóstico.

**Resultados:** El 89,1% (115/129) de los pacientes eran hombres. La mediana de edad fue de 38 años (rango intercuartílico (IQR): 30-46). El 11,6% (15/129) de ellos eran fumadores activos, el 4,7% (6/129) consumía alcohol habitualmente y el 8,5% (11/129) otras drogas (cannabis, cocaína, marihuana, heroína y hachís).

La transmisión en hombres que tienen sexo con hombres fue la más frecuente, un 24% (31/129) de los casos, seguida de la transmisión heterosexual, que supuso un 12,4% (16/129), seguida de aquellos que se inyectan drogas, que sumó un 2,3% (3/129). En el 54,3% (70/129) de los casos no se pudo determinar la forma de transmisión.

En cuanto al diagnóstico de la infección por VIH, el 61,2% (79/129) debutó como DT. La mediana de CD4 al diagnóstico fue de 277 células/μL (IQR: 62-510,5), mientras que en el control anual fue de 617 células/μL (IQR: 411-1034). El 91,5% (118/129) de los pacientes presentó buena adherencia al tratamiento.

El 5,4% (7/129) de los pacientes presentó coinfección

con VHC mientras que el 1,6% (2/129) con VHB y, el 17,1% (22/129) una ITS concomitante o previa.

**Conclusión:** Se recopilaron características demográficas similares a los datos nacionales, con una población mayormente joven y masculina. Es fundamental implementar programas preventivos y de diagnóstico precoz dado que el 60% de los nuevos diagnósticos se presentaron como DT, cifra que contrasta con la publicación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (47,6% y 45,9% en 2018 y 2019, respectivamente). No obstante, la mayoría de los pacientes presentó buena adherencia al tratamiento, lo que permitió incrementar significativamente las cifras de CD4.

#### Bibliografía:

- Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2019\\_21112019.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf)
- Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_20201130.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf)

318

### PERFIL DE RESISTENCIAS DE LAS BACTERIAS ESKAPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS, ¿SE HA VISTO MODIFICADO POR LA PANDEMIA?

V. Pérez Doñate, O. Martínez Macias, C. Rubio Arona, R. Bou Monterde, M. Borrás Máñez, Á. Liesa Tordera, E. Ibáñez Martínez.

Hospital de la Ribera, Alzira.

**Introducción:** La aparición y propagación de patógenos farmacorresistentes que presentan mecanismos de resistencia tanto propios como adquiridos sigue siendo un gran problema a nivel sanitario. Además, el creciente aumento de las resistencias bacterianas frente a los antibióticos empleados va en aumento siendo especialmente alarmante en el caso de las bacterias llamadas ESKAPE.

**Objetivos:** El objetivo del estudio ha sido analizar la evolución de las resistencias en el grupo de bacterias ESKAPE.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio retrospectivo en el periodo 2018-2022 en la Comunidad Valenciana a partir del primer aislamiento clínico de cada paciente y por año de estudio (excluyéndose los cultivos epidemiológicos). Como fuente de información se utilizaron los datos procedentes de la Red de vigilancia Microbiológica Valenciana (RedMIVA). Los métodos de aislamiento, identificación y sensibilidad bacteriana a los antibióticos (CMI mediante microdilución) fueron los propios de cada laboratorio.

Se analizaron los porcentajes de *E.faecium* y *S.aureus* resistente a vancomicina, linezolid y quinolonas, el % de MRSA, el % de Bacilos-Gram-Negativos No-fermentadores (*A.baumannii* y *P.aeruginosa*) R-carbapenems, R-quinolonas, y el % MDR. Además del % de enterobacterias (*K.pneumoniae* y *Enterobacter spp.*) R-carbapenems, R-quinolonas y el % BLEE de *K.pneumoniae*. En caso de obtener diferencias relevantes se ha comprobado su significación mediante la comparación de variables cualitativas utilizándose el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher en caso necesario.

Todos los test de significación se han planteado de forma bilateral y el nivel de significación estadística se ha establecido cuando el valor de P es inferior a 0,05.

**Resultados:** Se muestran en la tabla 1.

**Conclusiones:** Desde la pandemia COVID-19 se ha observado un cambio en el resistotipo de las bacterias ESKAPE y las resistencias han aumentado en la mayoría de las especies analizadas pero principalmente se han centrado en *P.aeruginosa*. En cambio, en *S.aureus* R-vancomicina y R-linezolid y en *E.faecium* R-quinolonas, no se han obtenido diferencias significativas. Para evitar niveles elevados de resistencias debe realizarse un uso correcto de los tratamientos antibióticos además de realizar un control de las infecciones.

#### Bibliografía:

- Quiñones Pérez, D., "Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque 'Una salud'", Rev Cubana Med Trop, 2017, 69 (3): 1-17.
- Guevara Díaz, Jorge Alberto., Resistencia bacteriana: organismos del grupo eskape, ENF INF MICROBIOL 2021 41 (3): 111-117

Microorganismos	Resistencia (%)	2018	2019	2020	2021	2022	P
<i>E. faecium</i> (N <sub>total</sub> = 10680)	R-vancomicina	3,12	1,51	1,07	1,81	2,05	0,001
	R-linezolid	0,42	0,32	0,64	1,04	0,50	0,02
	R-quinolonas	70,88	68,36	68,02	68,93	70,05	0,6
<i>S. aureus</i> (N <sub>total</sub> = 60012)	R-vancomicina	0,03	0,07	0,05	0,04	0,04	0,9
	R-linezolid	0,16	0,11	0,07	0,07	0,10	0,2
	R-quinolonas	21,39	20,07	20,05	16,68	16,87	0,001
	MRSA	3,73	3,25	3,12	3,04	2,47	0,001
<i>A. baumannii</i> (N <sub>total</sub> = 3861)	R-carbapenems	44,28	31,52	39,16	23,62	24,58	0,001
	R-quinolonas	30,75	26,95	42,65	33,44	43,64	0,001
	MDR	32,64	20,52	24,31	11,81	12,15	0,001
<i>P. aeruginosa</i> (N <sub>total</sub> = 53659)	R-carbapenems	14,97	12,28	17,36	28,61	35,40	0,001
	R-quinolonas	18,98	18,36	22,40	32,09	37,79	0,001
	MDR	7,24	5,16	4,99	5,11	4,34	0,001
<i>K. pneumoniae</i> (N <sub>total</sub> = 76711)	BLEE	7,07	7,09	7,48	7,22	7,42	0,001
	R-carbapenems	1,09	1,01	1,17	1,52	1,41	0,01
	R-quinolonas	18,02	16,55	16,41	15,14	15,61	0,001
<i>Enterobacter spp.</i> (N <sub>total</sub> = 30809)	R-carbapenems	3,54	2,96	2,31	2,08	2,10	0,001
	R-quinolonas	10,04	8,35	8,55	7,81	8,49	0,001

Tabla 1. (Comunicación 318)

319

### RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO Y ECONÓMICO DE DOS MÉTODOS FENOTÍPICOS PARA LA DETECCIÓN DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINA RESISTENTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

P. Moral Parras, M.D.L.Á. Morales Alcázar, R.M. Jiménez Coronado, M.T. Perales Molada, A. Fernández Suárez.

Hospital Alto Guadalquivir, Andujar.

**Introducción:** *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SARM) es uno de los patógenos nosocomiales más relevantes, capaz de aumentar con gran facilidad su incidencia. De ahí, la importancia de implementar programas de vigilancia del estado de portador.

La resistencia a la meticilina/oxacilina se puede detectar fenotípicamente determinando la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) o mediante pruebas de difusión disco-placa, placas cromogénicas específicas para SARM o la detección de la proteína PBP2a.

**Objetivos:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de dos métodos fenotípicos (detección de la proteína PBP2a y Medio Agar Selectivo-Cromogénico) para la detección de SARM, destinados a estudios de vigilancia del estado de portador de nuestro hospital. Además, se simuló un balance económico entre ambos métodos tras analizar retrospectivamente el número de peticiones de estudios de portadores SARM solicitados por el Servicio de Medicina Preventiva (SMP).

**Material y Métodos:** Se estudiaron 16 cepas de SARM y 33 de *Staphylococcus aureus* meticilina sensibles (SASM), aisladas en diferentes tipos de muestras biológicas (fundamentalmente heridas, exudados nasales, esputos, orinas y hemocultivos), desde septiembre de 2022 a enero de 2023. Se realizó una inmunocromatografía para detectar la PBP2a (ICFPBP2a) (Clearview™ PBP2a SA Culture Colony, Abbott Laboratories) y una resiembra en un medio agar selectivo-cromogénico para SARM (ChromID, BioMérieux España). Posteriormente, se evaluó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de ambos métodos, con el perfil de sensibilidad obtenido por un sistema de microdilución (MicroScanWalkaway®, Siemens, Alemania), considerando este como método de referencia.

Se obtuvieron del sistema informático del laboratorio (SIL) el número de peticiones de estudio de portadores SARM solicitados por el SMP de nuestro hospital durante los años 2021-2022. Asimismo, se recabó información económica y características técnicas (estabilidad) de ambos productos.

**Resultados:** El rendimiento diagnóstico fue idéntico para ambos métodos. Se detectaron las 16 cepas de SARM incluidas, tanto por ICFBP2a como por ChromID, sin obtener ningún falso negativo. Igualmente, se identificaron las 33 cepas de SASM ensayadas por ambos sistemas, sin falsos positivos. Por tanto, se obtuvo una S, E, VPP y VPN del 100%.

Durante 2021 y 2022, fueron solicitados 29 estudios de portadores SARM por el SMP. En la siguiente tabla se realizó la simulación económica sobre los 29 estudios solicitados.

Tabla 1. Rendimiento económico de métodos fenotípicos comparados.

	ICFPBP2a	ChromID
Número de pruebas/ unidad reactivos	25	20
Precio unidad reactivos (euros)	216	64
Caducidad (meses)	7	2
Necesidad teórica de unidades de reactivos ajustada por caducidad en 24 meses	3,4	12
Gasto teórico en 24 meses (euros)	734,4	768
Número de pruebas teóricas desechadas por caducidad en 24 meses	55	210

**Conclusiones:** Ambos métodos poseen la misma rentabilidad diagnóstica para las cepas de *Staphylococcus aureus* estudiadas. No obstante, el escaso número de solicitudes de portadores SARM nos obliga a evaluar el coste y la caducidad de los productos para optimizar los recursos. El método más acorde a nuestra demanda y necesidades sería el ICFBP2a ya que, aunque presenta igual utilidad diagnóstica, es más eficiente y además genera una menor cantidad de reactivos desechados.

#### Bibliografía:

1. Ardanuy C, Cercenado E, Morosini M.I, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram positivos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2011.
2. Bou Arevalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.

320

### RESISTENCIA A COLISTINA EN BACILOS GRAM-NEGATIVOS EN UN HOSPITAL COMARCAL

Á. Liesa Tordera, V. Pérez Doñate, O. Martínez Macías, C. Rubio Arona, M. Borrás Máñez, E. Ibáñez Martínez.

Hospital de la Ribera, Alzira.

**Introducción:** El incremento de infecciones producidas por bacilos gramnegativos (BGN) multirresistentes, junto con la ausencia de alternativas terapéuticas, ha llevado a la recuperación del uso de colistina en la práctica clínica. Sin embargo, en los últimos años están aumentando los casos de BGN resistentes a este antibiótico, traducándose en un problema de Salud Pública. Por ello, es cada vez más necesario analizar y comprobar la sensibilidad a este antibiótico. Todo ello con el fin de obtener una adecuada interpretación de la sensibilidad a colistina, la cual puede ser relevante en el abordaje de infecciones por BGN multirresistentes.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue comprobar la resistencia a colistina empleando dos métodos basados en microdilución.

**Material y método:** Durante el año 2022 se seleccionaron los BGN resistentes a colistina procedentes de muestras clínicas. La sensibilidad se determinó a través del sistema

automático MicroScan (BeckmanCoulter®) (Método 1). Posteriormente todos los microorganismos resistentes se comprobaron mediante el sistema de microdilución en caldo UMIC (Biocentric®) (Método 2). Se utilizaron los criterios EUCAST 2022 para la interpretación de resultados. La concordancia entre ambos métodos se estudió mediante el coeficiente Kappa de Cohen.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se obtuvieron 128 microorganismos resistentes a colistina. De las cepas analizadas, 63 fueron de origen hospitalario y 65 de origen ambulatorio. En la tabla 1 se indican todos los resultados obtenidos.

Tabla 1.

	% Resistencia a colistina por el Método 1	% Resistencia a colistina tras comprobación por Método 2
Bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF):	23% (29/128)	14% (4/29)
<i>P. aeruginosa</i>	21% (27/128)	11% (3/27)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2% (2/128)	50% (1/2)
Enterobacterias:	77% (99/128)	31% (31/99)
<i>E. coli</i>	44% (56/128)	29% (16/56)
<i>K. pneumoniae</i>	20% (25/128)	40% (10/25)
<i>K. no pneumoniae</i>	3% (4/128)	25% (1/4)
<i>Citrobacter</i> spp.	6% (7/128)	29% (2/7)
<i>Enterobacter</i> spp.	5% (6/128)	33% (2/6)
<i>Salmonella enterica</i>	1% (1/128)	0% (0/0)

Tras comprobar la resistencia empleando el sistema de microdilución UMIC (Biocentric®) el 27% de las cepas fueron resistentes (35/128).

Respecto al ámbito hospitalario, 19% fueron resistentes (24/128) y 9% (11/128) lo fueron en el ámbito ambulatorio.

El coeficiente Kappa de Cohen ofreció un resultado <0, indicando mala concordancia entre métodos.

#### Conclusión:

- En nuestro medio, el microorganismo que presentó una menor resistencia tras la comprobación fue *P.aeruginosa* (11%).
- La concordancia entre ambas técnicas no fue adecuada por ello es necesario comprobar todo aislamiento resistente a colistina empleando una segunda técnica de microdilución y siguiendo las recomendaciones EUCAST.

#### Bibliografía:

1. Xiaomin S. Global impact of mcr-1-positive Enterobacteriaceae bacteria on «one health». Crit Rev Microbiol. 2020;46(5):565-77.
2. Uzairue LI. Global Prevalence of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* from Bloodstream Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathogens. 2022;11(10):1092.

## 321

### SÍNDROME SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO: 2 CASOS PEDIÁTRICOS

M.B. Basauri Elorza<sup>1</sup>, J. Amasorrain Urrutia<sup>1</sup>, M. Gómez Ruiz De Arbulu<sup>2</sup>, P. Vallejo Recuna<sup>2</sup>, A. Galdós García<sup>1</sup>, D. Lazaroabaster Arakistain<sup>1</sup>, A. López Contreras<sup>1</sup>, G. Urcelay Zaldúa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>H. Mendaro - O.S.I. Debabarrena, Mendaro; <sup>2</sup>Hospital Universitario Donostia - O.S.I. Donostialdea, Donostia.

**Introducción:** El Síndrome de Shock Tóxico (SST) por *Streptococcus pyogenes* o *S. β-hemolítico* Grupo A (SGA) es un cuadro infrecuente, muy grave y de alta mortalidad.

Definido por criterios microbiológicos, clínicos y analíticos, supone la evolución, generalmente muy rápida, de una enfermedad invasiva grave (infección asociada al aislamiento de estreptococo grupo A en sitio normalmente estéril).

Presentamos 2 casos pediátricos, diferidos en 4 meses (casos no relacionados), que acuden a urgencias por haber presentado un cuadro de fiebre, afectación general y sintomatología principalmente osteomuscular.

**Exposición de casos:** Caso 1: Niña de 7 años que acude a urgencias por dolor en tobillo derecho que impide la deambulacion. 48 horas antes había presentado un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos y diarrea autolimitado.

En la analítica realizada destaca: creatinina 3.84 mg/dL, Bilirrubina total 3.8 mg/dL, GPT 112 U/L, LDH 463 U/L, PCT 32.3 ng/mL, plaquetas  $114 \times 10^3/uL$  y leucocitos  $8.8 \times 10^3$  con importante desviación izquierda (38 % granulocitos inmaduros). La sospecha diagnóstica inicial fue la de un Síndrome Hemolítico Urémico (SHU).

Caso 2: Niña de 9 años que en contexto de un cuadro de gripe A, consulta por dolor localizado a punta de dedo en muslo derecho.

En la analítica: creatinina 2.09 mg/dL, LDH 347 U/L, CK 3359 U/L, PCT 36.7 ng/mL, Leucocitos  $17.5 \times 10^3/uL$ .

Ante afectación del estado general con hipotensión marcada, analítica sanguínea alterada, ambas son derivadas al Hospital Terciario de referencia donde ingresaron en la UCIP. En ambos casos, en menos de 24 horas, se identifica SGA en el hemocultivo extraído en urgencias, cumpliendo así criterios de Síndrome de Shock Tóxico estreptocócico, por lo que se añade Clindamicina al tratamiento antibiótico y de sostén previamente instaurado.

La evolución es tórpida, requiriendo ambas una larga estancia hospitalaria: El primer caso ingresó 10 días en intensivos con fallo multiorgánico y un mes en planta, siendo los cultivos positivos para SGA en exudado de una herida del tobillo. En el segundo caso presentó una fascitis necrotizante en muslo derecho requiriendo el ingreso en UCIP durante 30 días con múltiples intervenciones de desbridamiento quirúrgico, cultivos positivos a SGA en muestra de tejido blando y 40 días de ingreso en planta de hospitalización con secuelas aún por determinar.

#### Resumen:

- SST por SGA, la enfermedad invasiva por *S. pyogenes* en general, es un cuadro infrecuente pero muy grave y letal. Organismos y sociedades sanitarias aconsejan mantener elevada alerta y sospecha sobre casos graves de infección por SGA.
- El diagnóstico de SST estreptocócico requiere criterios clínicos, analíticos y microbiológicos.

- Es importante la identificación precoz ya que la incorporación de Clindamicina al tratamiento antibiótico ( $\beta$ -lactámicos) es más eficaz en la acción contra las toxinas bacterianas.
- La enfermedad invasiva por SGA en varios países europeos, en el estado y en algunas CCAA, es de Declaración Obligatoria, por lo que es necesario el estudio de contactos y quimioprofilaxis si procede.

## 322

### UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA EN EL PACIENTE INGRESADO EN LA UCI

J. Sánchez Cortés<sup>1</sup>, M. Cárcel Pérez<sup>1</sup>, B. Canivell Movilla<sup>1</sup>, M.F. Font Picó<sup>1</sup>, R. Garrido Paco<sup>2</sup>, J.P. Sánchez Marín<sup>1</sup>, I. Pujol Bajador<sup>3</sup>, F. Ballester Bastardie<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Sant Joan, Reus; <sup>2</sup>Facultad de química, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona; <sup>3</sup>Hospital Universitari Sant Joan, Reus, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, IISPV, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, Reus.

**Introducción:** El diagnóstico de bacteriemia es una de las funciones cruciales del laboratorio de microbiología, especialmente en el paciente crítico ingresado en la UCI. El retraso en el inicio de un régimen antibiótico eficaz se relaciona con gran morbilidad. La identificación precoz del microorganismo implicado es fundamental para realizar un tratamiento dirigido o modificarlo cuando este resulta inapropiado.

**Objetivos:**

1. Comparar la capacidad de identificación de las dianas génicas de una técnica comercial de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple anidada frente a técnicas convencionales de diagnóstico microbiológico de bacteriemia.
2. Revisar si hubo variación en la conducta antibiótica tras informar el resultado de la PCR múltiple.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de 77 pacientes críticos ingresados en UCI entre febrero de 2021 y julio de 2022 con signos y síntomas de sepsis. Cuando el sistema de incubación automático detectó un frasco de hemocultivo positivo, se realizó la tinción de Gram y se subcultivó en los medios de cultivo pertinentes. Los criterios de inclusión para realizar la PCR fueron meramente clínicos.

La identificación de los microorganismos aislados por cultivo se realizó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF VITEK<sup>®</sup>MS (BioMérieux) y las técnicas de biología molecular por BioFire<sup>®</sup> FilmArray<sup>®</sup> Blood Culture Identification Panel (FA-BCID). Este panel contiene 24 dianas para detectar ácidos nucleicos de patógenos frecuentemente implicados en bacteriemias en menos de 2 horas. En el caso de los cocos gram-positivos en la tinción de Gram, se realizó FA-BCID en el tercer frasco positivo. Se desestimaron aquellas determinaciones de microorganismos considerados contaminantes en hemocultivos según el contexto clínico de cada paciente.

Se valoró sensibilidad, especificidad, valor predictor negativo (VPN) y positivo (VPP), e índice kappa ( $\kappa$ ) para cada patógeno presente en el panel, teniendo en cuenta el cultivo convencional (*gold standard*). Además, se revisaron las historias clínicas para comprobar si se modificó la

antibioterapia posterior a la validación de la PCR.

**Resultados:** Al comparar los resultados de la PCR múltiple con los del cultivo, se obtuvo una sensibilidad y especificidad totales del 97% y 100%, respectivamente. Se observó muy buena concordancia con un índice  $\kappa$  de 0,98, y un VPN y VPP del 100%. El microorganismo más frecuentemente detectado fue *Escherichia coli* (28,6%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (14,3%) y *Staphylococcus aureus* (14,3%).

Casi todas las muestras (75/77; 97,4%) procedieron de pacientes con bacteriemia tratados empíricamente. Tras conocer los resultados de la PCR, los ajustes de la pauta antimicrobiana (11/77; 14,3%) fueron debidos a un tratamiento inapropiado en 5 ocasiones (gérmenes identificados no cubiertos) y a desescalada en 6 ocasiones más. El análisis a posteriori concluyó que, en 55/77 casos (71,4%), la antibioterapia empírica pudo haberse modificado hacia un tratamiento dirigido, principalmente (42/55; 76,36%) en forma de desescalada.

**Conclusiones:** En este estudio, se muestra que la PCR múltiple supone un acortamiento del tiempo de respuesta en la identificación de gérmenes con un alto grado de concordancia respecto al cultivo convencional. Por contra, en la mayoría de los casos se pudo haber optimizado el tratamiento tras el informe de la PCR múltiple.

## 323

### VALORACIÓN DE UN ALGORITMO PARA EL CRIBADO SEROLÓGICO DE LA INFECCIÓN DE STRONGYLOIDES

A. Cebollero Agustí, L. Puigví Fernández, V. Aguadero Acera, M. Ruiz Fernández, Y. Poliakova Mazneva, M.Á. Benítez Merelo.

CLILAB Diagnòstics, Vilafranca del Penedès.

**Introducción:** *Strongyloides stercoralis* es un nematodo de distribución mundial. Las áreas de alta prevalencia son las zonas tropicales del sudeste asiático, África subsahariana y América del Sur. La infección cursa frecuentemente con clínica inespecífica o de manera asintomática, por lo que su diagnóstico es difícil sin una adecuada sospecha diagnóstica. En pacientes inmunosuprimidos pueden producirse las formas diseminadas asociadas a elevadas tasas de mortalidad. El uso cada vez más extendido de los tratamientos inmunosupresores justifica un cribado de la población procedente de áreas de alta prevalencia.

**Objetivos:** Valorar la posibilidad de implementar un algoritmo coste-efectivo para el cribado serológico de *S. stercoralis*.

**Método:** Estudio retrospectivo de 14 meses. Se han valorado dos algoritmos distintos:

Algoritmo 1: En función de la eosinofilia ( $>0.45 \times 10^9/L$ ), ya que es un signo asociado clásicamente con la estrongiloidiasis, aunque su ausencia no descarta la infección. Se han recogido el resuento de eosinófilos en las peticiones con serología de *S. stercoralis*.

Algoritmo 2: En función de la procedencia del paciente. La mayoría de inmigrantes atendidos en nuestra área de referencia proceden de América Latina, se han incluido aquellos pacientes a los que se les había solicitado una serología de Chagas.

La serología *S. stercoralis* IgG se realizó con el kit



de NovaLisa® Strongyloides ELISA mediante el equipo Thunderblot (Novatec Immundiagnostica GmbH, Alemania), la serología de Trypanosoma cruzi IgG con el reactivo murex Chagas mediante Liaison XL (Diasorin Iberia) y el recuento de eosinófilos con el XN1000 (Sysmex, Japan).

Los resultados indeterminados de serología de *S. stercoralis* se han considerado como posible infección, ya que los pacientes con algún tipo de inmunosupresión pueden presentar una baja respuesta serológica.

**Resultado:** Algoritmo 1: Se realizaron 577 serologías de *S. stercoralis*, de las cuales en 424 disponíamos de la cifra de eosinófilos (Tabla 1).

Eosinófilos	<i>S. stercoralis</i>		
	Positivo	Indeterminado	Negativo
Superior a 0,45 x 10 <sup>9</sup> /L	21	7	60
Inferior a 0,45 x 10 <sup>9</sup> /L	50	25	261

Tabla 1.

No se obtuvieron diferencias significativas en las medias del recuento de eosinófilos en función del resultado serológico de *S. stercoralis* ( $p=0.338$ , Kruskal-Wallis), ni en las proporciones de éste en función de la existencia o no de eosinofilia ( $p=0.113$ , Chi-Cuadrado). El 72.8 % de los pacientes con serología positiva presentaron un recuento de eosinófilos inferior a 0,45 x 10<sup>9</sup>/L.

Algoritmo 2:

Se realizaron 945 serologías de Chagas, y en 140 se les solicitaba la serología de *S. stercoralis*. (Tabla 2).

Chagas	<i>S. stercoralis</i>		
	Positivo	Indeterminado	Negativo
Positivo/Indeterminado	9	3	10
Negativo	16	9	93

Tabla 2.

En un 26.4% de los pacientes con solicitud para ambas serologías, presentaban una serología positiva de *Strongyloides*.

**Conclusiones:** Los resultados del estudio demuestran que la eosinofilia no es un buen criterio para el cribado de infección. Sin embargo, el cribado realizado en pacientes procedentes de zonas de alta prevalencia, nos permite detectar aproximadamente el 25% de pacientes con serología positiva, por lo que valoramos que puede ser una buena estrategia inicial coste-efectiva en el tratamiento erradicador de la enfermedad en nuestro medio.

#### Bibliografía:

- Azucena Rodríguez-Guardadoa, Miriam J. Álvarez-Martínez, María Delmans Floresc, Elena Sulleirod, Diego Torrús-Tenderoe, María Velascof y Francisco Javier Membrillo, en nombre del Grupo de Estudio de Patología Importada de la SEIMC. Cribado de estrongiloidiosis en España en el contexto de la pandemia SARS-CoV-2: resultados de una encuesta sobre diagnóstico y tratamiento. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- Luisa Carnino, Jean-Marc Schwob, Laurent Gétaz, Beatrice Nickel, Andreas Neumayr y Gilles Eperon. A Practical Approach to Screening for Strongyloides stercoralis. Trop. Med. Infect. Dis. 2021, 6, 203.

### 324

#### VALORACIÓN DE UN ENSAYO DE CLIA PARA LA DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DEL SARS-COV-2 Y SU CORRELACIÓN CON LA RT-PCR

A. Prados Boluda, O. Valentín Lopez, L. Montero Herrero, C. Urbina Lima, N. Ivanna Loscocco, A. Porres Cubero.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Introducción:** El test diagnóstico de la COVID reconocida como Gold Standard es la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción inversa (RT-PCR). Las técnicas para la detección de Ag en lavado nasofaríngeo (LNF) por inmunocromatografía coloidal en medio sólido son rápidas, sencillas, baratas y de fácil acceso e interpretación. Sin embargo por su sensibilidad y especificidad los negativos deben comprobarse con una RT-PCR en el caso de una elevada incidencia.

Un ensayo para la detección del antígeno (Ag) de superficie del SARS-CoV-2 realizado mediante CLIA (ChemiLuminescence ImmunoAssay) es más barato, rápido, de fácil interpretación y se espera tenga una sensibilidad y especificidad superior a la inmunocromatografía.

**Objetivos:** Conocer la concordancia de la detección de Ag por CLIA tomando la RT-PCR. Valorar la variación de la sensibilidad con los CT (Cycle Threshold) de la RT-PCR.

**Métodos:** Se realizó el estudio en muestras de LNF de 478 pacientes sintomáticos o contactos de un caso positivo (1-5 días desde el inicio de síntomas o exposición a lo largo de un año).

Se estudiaron por RT-PCR con un punto de 35 CTs (entre 35 y 38 se consideró no concluyente y se excluyeron). Se estudiaron por separado los resultados con CTs <30 y >=30 debido a que este era el punto de corte usado para el aislamiento cuando la vacunación era minoritaria.

Se realizó el test de Ag en el autoanalizador Vitros 5600 de Ortho Clinical Diagnostics. El resultado está validado con un CutOff de 1 s/sc, por encima del cual se considera positivo.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla:

	Positivas PCR	Negativas PCR
Positivas Ag	123	2
Negativas Ag	47	290

Por lo tanto las características de nuestro ensayo son las siguientes:

Sensibilidad:	72,35%
Especificidad:	99,31%
VPP:	98,4%
VPN:	86,6%

Se estudiaron las muestras positivas con >= o < de 30CTs:

	RT-PCR +	Ag +	FN	Sensibilidad
Muestras con CTs >=30	37	12	25	32%
Muestras con CTs <30	134	132	2	82,80%

**Conclusiones:** La sensibilidad de la técnica CLIA es del 72% frente al Gold Standard, la RT-PCR, que en función del tipo de muestra y estadio de la infección alcanza una sensibilidad del 90%<sup>3</sup>. La sensibilidad de la prueba aumenta a un 82,8% cuando los CTs son <30, cuando los pacientes son más contagiosos, y el mayor porcentaje de falsos negativos (68%) se da en aquellas muestras con CTs>30. En cuanto a la especificidad tiene un 99%. Actualmente con el descenso de la incidencia y el control de la enfermedad de COVID19 gracias a la vacuna, este antígeno puede servir como prueba diagnóstica más barata y rápida que la PCR. Sin embargo, en pacientes en los que la presencia de la enfermedad es crítica (por ejemplo, a la hora de inmunosuprimir a un paciente, o estar en contacto con pacientes inmunosuprimidos) un resultado negativo debe comprobarse con una PCR. Su uso evitaría confinamientos y absentismo innecesario, y actualmente, en muchos eventos que solicita unan prueba con resultado negativo, evitaría los falsos positivos.

#### Bibliografía:

- Yüce, Meral, Elif Filiztekin, y Korin Gasia Özkaya. «COVID-19 Diagnosis —A Review of Current Methods». *Biosensors and Bioelectronics* 172 <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>.
- Langa, Laura Soldevila, Lluís Valerio Sallent, et al. «Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19». *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 28, n.º 3 (marzo de 2021): 167-73. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.005>.
- Lai, Christopher K C, y Wilson Lam. «Laboratory Testing for the Diagnosis of COVID-19». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 538 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.069>.
- Chaimayo, Chutikarn, Bualan Kaewnaphan, et al. «Rapid SARS-CoV-2 Antigen Detection Assay in Comparison with Real-Time RT-PCR Assay for Laboratory Diagnosis of COVID-19 in Thailand». *Virology Journal* 17, n.º 1. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01452-5>.

325

### VALORACION DE UN PROTOCOLO SIMPLIFICADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE DE VHB

A. Cebollero Agustí, S. Miró Cañís, M. Carbonell Prat, G. Celma Obios, Y. Poliakiova Mazneva, M.Á. Benítez Merelo.

CLILAB Diagnostics, Vilafranca del Penedès.

**Introducción:** Los ensayos cuantitativos para antígeno de superficie (qHBsAg) se utilizan en el seguimiento de los pacientes con infección crónica del virus de la hepatitis B en tratamiento con Interferón o con análogos de nucleótidos, estimar la duración necesaria y predecir la respuesta sostenida tras la suspensión del tratamiento.

Ante la creciente demanda de qHBsAg, estudiamos implementar en el laboratorio el inmunoensayo LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant (L\_Quant)

El protocolo de la casa comercial recomienda procesar la muestra sin diluir y aquellas muestras con resultado superior al límite de detección, volver a procesar la muestra diluida a 1/400.

**Objetivos:** Validación de la modificación del protocolo simplificado para L\_Quant, basado en procesar las muestras directamente diluidas al 1/400.

**Método:** Se analizaron 78 muestras de portadores crónicos VHB con 2 inmunoensayos: LIAISON® XL MUREX HBsAg Quant (L\_Quant) con el equipo Liaison XL (Diasorin Iberia) y Elecsys HBsAg II quant II (E\_quantII) con el equipo Cobas e411 (Roche Diagnostics, Manheim, Alemania).

L\_Quant, presenta un Intervalo de medición 0,030-150 UI/mL de HBsAg. El fabricante indica que las muestras deben procesarse sin diluir y aquellas muestras >150 UI/mL pueden diluirse a 1/400. Para el estudio procesamos en paralelo todas las muestras sin diluir y diluidas a 1/400.

E\_quantII, presenta un Intervalo de medición para muestras sin diluir: 0,05-130 UI/mL, y de 20-52000 UI/mL para muestras diluidas a 1/400. El fabricante indica que las muestras deben procesarse a una dilución 1/400 y si el resultado es <20 UI/mL, debe repetirse sin diluir.

Para ambos test el valor límite que discrimina entre la presencia y la ausencia de HBsAg es 0,05 UI/mL.

**Resultado:** En los 78 pacientes, el valor medio de qHBsAg fue para L\_Quant (1/400)  $x = 6084,00$  ( $sd = 8878,05$ ) y para E\_quantII  $x = 4529,18$  ( $sd = 11959,05$ )

El coeficiente de correlación Pearson entre L\_Quant (1/400) y E\_quantII fue  $r = 0.937$  ( $p < 0.001$ ).

Cuando se estudió el ensayo L\_Quant sin diluir:

53 (67.9%) sueros presentaban un resultado >150 UI/mL.

20 muestras presentaban un resultado 0.03-150 UI/mL. Estas 20 muestras diluidas al 1/400 presentaron una correlación con los resultados de E\_quantII:  $r = 0.983$  ( $p < 0.001$ ) y en ningún caso se obtuvo un resultado inferior al rango de ensayo.

**Conclusiones:** Dada la buena correlación obtenida valoramos que para el L\_Quant se podría seguir el mismo algoritmo recomendado por E\_quantII, procesando las muestras diluidas directamente al 1/400 y evitando tener que reprocesar diluidas a 1/400 las superiores al rango de ensayo.

## EVALUACIÓN DE MÉTODOS E INSTRUMENTOS E INTERFERENCIAS

326

### ¿ES NECESARIA LA CENTRIFUGACIÓN DE MUESTRAS DE ORINA PARA SU ANÁLISIS BIOQUÍMICO?

A. Blanquero-Porras, B. Montero-San-Martín, O. Ortiz Pastor, L. Pastor Murcia, X. Gómez-Arbonés, A. Cumplido Portillo, L. Fraile García, M. Ibarz-Escuer.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

**Introducción:** El estudio bioquímico de la orina es una de las pruebas rutinarias demandadas con más frecuencia en el laboratorio, debido a su importancia en la valoración de la función renal. El actual incremento en la demanda de este tipo de muestras ha creado la necesidad de optimizar los tiempos de obtención de resultados. Para ello, se plantea la posible eliminación de la centrifugación previa de las muestras.

**Objetivos:** Determinar si existen diferencias significativas en los resultados de varias determinaciones analíticas en muestras de orina antes y después centrifugar, y evaluar la necesidad de la misma.

**Material y Método:** Se realizó un estudio en el que se incluyeron 13 parámetros (urea, calcio, proteínas, creatinina, albumina, urato, fosfato, magnesio, amilasa, sodio, cloro, potasio, osmolalidad) en 150 muestras escogidas al azar en 2022. Las muestras se analizaron el mismo día de su recepción, siguiendo el protocolo establecido del laboratorio (centrifugación a 2500 rpm durante 5 minutos) y sin centrifugar. La osmolalidad fue analizada por el analizador Osmo station OM-6060 (Arkray), y el resto de parámetros por el analizador AU5800 (Beckman Coulter).

La correlación y la linealidad de los resultados se evaluaron mediante el test de Pearson y regresión lineal. Para la comparación de los resultados se utilizó el test t de Student para muestras pareadas. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS (v26.0) considerándose estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . Se

seleccionó como especificación óptima de error total basada en variabilidad biológica (3,8; 4,7; 5,3; 7,4; 6,2; 2,8; 9,6; 13,1; 4,2; 4,1 y 8,1) % respectivamente exceptuando para magnesio y cloro, para los cuales seleccionamos la deseada (13,42 % y 5,1 %).

**Resultados:** La correlación obtenida fue significativa ( $p < 0,001$ ) con una r de Pearson  $\geq 0,99$  para todas las determinaciones. Las pendientes de las rectas de regresión fueron  $\geq 0,99$  con coordenadas próximas a 0. Se observaron variaciones significativas con un descenso del 4,6% en proteínas, un aumento inferior al 1,2% en creatinina y un aumento inferior al 1% en fosfato, sodio, potasio, cloro y osmolalidad.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos muestran que existe una excelente correlación y linealidad entre todos los parámetros analizados antes y tras centrifugar. Las diferencias en algunos valores son irrelevantes en la práctica clínica. Por tanto, se pueden acortar los tiempos de análisis en nuestro laboratorio procediendo a analizar las muestras directamente sin centrifugar.

#### Bibliografía:

- Lippi G et al. Preanalytical quality improvement: in quality we trust. Clin Chem Lab Med. 2013;51(1):229-41.
- Treacy O et al. Biochemical evaluation of kidney disease. Transl Androl Urol. 2019;8(Suppl 2):S214-S223.

327

### ¿ESTÁ SOBREVALORADA LA HEMÓLISIS DEL PLASMA EN LA DETERMINACIÓN DE AMONIO? VALORACIÓN MEDIANTE DOS MÉTODOS DE ANÁLISIS DE INTERFERENCIAS EN EL ANALIZADOR AU5800

G. Ech Cherif El Kettani, P. González Rodríguez, J. Barallat Martínez De Osaba.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** El amonio es una magnitud derivada del catabolismo de los aminoácidos. En condiciones normales su metabolismo es principalmente hepático y su exceso en

Parámetros	Media	SD	IC 95%		p	R
			Min	Max		
Urea	-5,00	33,56	-10,43	0,43	0,071	0,99
Calcio	-0,01	0,31	-0,06	0,04	0,688	1,00
Proteínas	1,22	2,61	0,80	1,65	0,000	0,99
Creatinina	-1,40	3,90	-2,03	-0,77	0,000	0,99
Albumina	-0,81	21,36	-4,27	2,64	0,641	0,99
Ácido úrico	-0,09	1,11	-0,27	0,08	0,298	0,99
Fosfato	-0,39	0,95	-0,55	-0,24	0,000	1,00
Magnesio	-0,01	0,07	-0,02	0,01	0,138	0,99
Amilasa	-0,86	6,04	-1,80	0,10	0,081	1,00
Osmolalidad	-3,24	2,52	-3,65	-2,84	0,000	1,00
Sodio	-0,96	1,03	-1,13	-0,79	0,000	1,00
Potasio	-0,44	0,61	-0,54	-0,34	0,000	1,00
Cloro	-1,16	1,45	-1,39	-0,92	0,000	1,00

Tabla 1. Resultados obtenidos en el estudio comparativo pre y post centrifugación. (Comunicación 326)

plasma puede provocar manifestaciones a nivel neurológico, entre otras.

La determinación de amonio en el laboratorio es un proceso clave que viene limitado por unas condiciones pre-analíticas complejas. La muestra debe recogerse en frío en tubo con EDTA y procesarse rápidamente, evitando que la concentración de analito aumente por el catabolismo celular *in vitro*. Además, los eritrocitos poseen un contenido de amonio superior al del plasma, por lo cual, habitualmente, se rechaza cualquier muestra con un mínimo grado de hemólisis, aunque se ha descrito que esta interferencia podría afectar menos de lo esperado.

**Objetivos:** Investigamos cómo influye la hemólisis *in vitro* en la determinación de amonio mediante el reactivo Infinity en el analizador Beckman AU5800, comparando dos métodos de análisis de interferencia, tal y como describe Dimeski<sup>1</sup>, uno mediante adición de plasma hemolizado y otro mediante inducción de hemólisis mecánica.

**Materiales y métodos:** Se preparó un plasma hemolizado sometiendo una muestra de sangre total EDTA de un voluntario sano a 4 ciclos de congelación-descongelación a -80°C. Posteriormente se centrifugó la muestra y se midió la hemoglobina en plasma en el analizador DxH900 (Beckman Coulter), dando un valor de 14,0 g/dL. A partir del plasma hemolizado se prepararon 5 diluciones con las siguientes concentraciones de hemoglobina: 8000, 4000, 2500, 1500 y 750 mg/dL.

Se obtuvieron tres muestras de sangre de voluntarios sanos recolectadas en tubos de EDTAK3 de 10 mL. Cada tubo corresponde a una concentración de amonio diferente, consiguiendo la más elevada manteniendo el torniquete previa extracción. Se separó cada tubo en 12 alícuotas, 2 de ellas sirvieron para obtener un valor de amonio sin hemólisis, 5 se sometieron a una hemólisis mecánica mediante paso forzado por una jeringa de 09X25 mm de diámetro (3; 6; 10; 15 y 20 veces, respectivamente), y a las 5 restantes se añadió una proporción 1/10 de las diferentes soluciones de hemolizado previamente preparado o suero fisiológico para determinación basal. El plasma resultante se analizó mediante el reactivo Infinity en el AU5800.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusiones:** El tipo de método para el análisis de interferencias en la determinación de amonio es relevante, debido a la posible formación del analito en el proceso de congelación-descongelación. En determinadas magnitudes es recomendable establecer criterios de rechazo para muestras hemolizadas mediante métodos de hemólisis mecánica. Para establecer valores fiables según método y analizador sería necesario realizar estudios con un número más elevado de muestras.

#### Bibliografía:

- Dimeski G. Effects of hemolysis on the Roche ammonia method for Hitachi analyzers. Clin Chem. 2004;50(5):976-977.

328

### ¿PODEMOS UTILIZAR UN ANALIZADOR DE GASES POINT OF CARE TESTING PARA LA MEDIDA DE LACTATO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO?

A. Fernández Reina, M.D. López Abellán, S. Attaibi, Á. Puche Candel, M.I. Díaz López, T. Orgaz Morales, M. González Morales, L. García De Gadiana-Romualdo.

*Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.*

**Introducción:** La sospecha de meningitis aguda es una emergencia médica cuyo diagnóstico requiere el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo la medida de lactato (LCR-Lactato;c.sust.), habiéndose recomendado un cutoff de 3,8 mmol/L (1) para identificar la etiología bacteriana. Dada la necesidad de una evaluación rápida, su medida mediante tecnología POCT puede ayudar a los clínicos a la toma de decisiones. Sin embargo, los analizadores de gases POCT que disponen de la medida de lactato no están aprobados para su determinación en LCR.

**Objetivo:** Estudios previos han evaluado la utilidad de diferentes analizadores de gases para la medida de LCR-Lactato;c.sust. (2,3), pero este es el primer estudio valorando la del analizador de gases POCT RapidPoint500 (Siemens Healthineers), mediante un estudio de intercambiabilidad de resultados con un ensayo aprobado para la medida de lactato en LCR.

**Material y Métodos: Diseño y métodos de laboratorio:** estudio prospectivo incluyendo muestras de LCR extraído en pacientes procedentes del servicio de Urgencias u hospitalización. LCR-Lactato;c.sust. se midió simultáneamente mediante colorimetría en un analizador Cobas c702 (Roche Diagnostics®), método de referencia, y en un analizador RapidPoint500 mediante amperometría, ensayo no validado para la medida en LCR.

**Análisis estadístico:** la intercambiabilidad de resultados entre ambos analizadores fue comprobada mediante:

- Análisis de las diferencias, mediante el diagrama de Bland-Altman.
- Análisis de regresión, mediante regresión no paramétrica de Passing-Bablok, previa comprobación de la linealidad mediante el test de CUSUM y de la correlación mediante el coeficiente de Pearson.
- Además, previa dicotomización de la variable LCR-Lactato;c.sust. en función del punto de corte recomendado para el diagnóstico de meningitis bacteriana, se realizó un análisis de concordancia entre ambos métodos mediante el cálculo del índice kappa ( $\kappa$ ), interpretado de acuerdo a los criterios de Landis y Koch.

Hemólisis		Amonio(umol/L)					
Índice AU5800	Hb teórica (mg/dL)	Muestra 1 HM	Muestra 1 HC	Muestra 2 HM	Muestra 2 HC	Muestra 3 HM	Muestra 3 HC
0	0	29	33	39	44	66	79
1	750	30	41	43	45	69	77
2	1500	37	41	44	46	73	72
3	2500	39	48	48	61	66	73
4	4000	41	46	67	54	89	81
5	8000	34	64	50	88	83	111

HM: hemólisis inducida mecánicamente; HC: hemólisis inducida por congelación. (Comunicación 327)

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 98 muestras de LCR, con concentraciones medias de LCR-Lactato;c.sust de 2,57 mmol/L (rango: 1,30-11,70) y 2,70 mmol/L (rango: 1,35-11,85) en los analizadores Cobas c702 y RapidPoint500, respectivamente.

1. En el diagrama de Bland-Altman, la media de las diferencias ( $D_m$ ) entre ambas mediciones fue de 0,13 (IC95%: -0,26 a 0,52)
2. El test de CUSUM confirmó el supuesto de linealidad ( $p > 0,10$ ) y el coeficiente de Pearson fue de 0,996. En el análisis de regresión de Passing-Bablok:

	Valor	IC95%
Ordenada en el origen	0,15	0,10-0,23
Pendiente	1,00	0,97-1,03

3. El coeficiente kappa de concordancia fue de 0,96 (IC95%: 0,87-1), con una tasa de acuerdo en los resultados del 99%.

**Conclusiones:** Aunque el análisis de regresión reveló un error sistemático constante en la medida en el analizador RapidPoint500 con respecto al equipo de referencia, dado que el IC95% de las  $D_m$  en el test de Bland-Altman incluye el valor cero y la elevada concordancia (índice  $k > 0,8$ ) de los resultados dicotomizados en función del punto de corte recomendado, consideramos que los resultados proporcionados por ambos analizadores son intercambiables.

La medida de LCR-Lactato;c.sust en el analizador RapidPoint500 contribuiría a reducir el tiempo de respuesta para el diagnóstico y a la toma de decisiones en pacientes con sospecha de meningitis aguda.

#### Bibliografía:

1. Téllez González C. Meningitis bacteriana aguda. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021;1:611-25.
2. Rousseau G. Can we use a point-of-care blood gas analyzer to measure the lactate concentration in cerebrospinal fluid of patients with suspected meningitis? *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(9):e247-e248.
3. Stephani C. Point-of-care detection of lactate in cerebrospinal fluid. *Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1):18.

329

## NO TODO SON CRISTALES EN EL LÍQUIDO SINOVIAL

M. Bello Rego, C. Collazo Abal, L. Martínez Alonso, P. Rodríguez Caamaño, N. Vicente Pérez, J.A. Fernández Nogueira.

*Hospital do Meixoeiro, Vigo.*

**Introducción:** El líquido sinovial es un ultrafiltrado del plasma que inunda las cavidades de las articulaciones móviles o diartrosis, desempeñando la función de lubricar, nutrir y disminuir los impactos de las mismas.

El estudio citológico, bioquímico y la revisión del líquido sinovial al microscopio de luz polarizada permite el diagnóstico de procesos inflamatorios e infecciosos, así como el seguimiento de patologías reumáticas. Asimismo es crucial la búsqueda de cristales para establecer el diagnóstico de artropatías ocasionadas por cristales. Sin embargo hay otros elementos que es importante que reconozca el especialista de laboratorio.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de un hombre de 63 años con antecedentes de linfoma T nasal en remisión completa, pararteritis nodosa y rotura ligamentosa hace 20 años. Consulta por gonalgia de pocas semanas después de una pequeña caída. En la exploración de la rodilla izquierda, se encuentra un importante derrame articular y se realiza una artrocentesis que aporta 40cc de líquido hemorrágico. El laboratorio analiza el líquido sinovial (equipo ADVIA 2120) y encuentra un recuento elevado de leucocitos (14940 leucocitos/ $\mu$ L). En el examen microscópico (realizado en cámara de Neubauer) se observa una gran cantidad de gotas de lípidos y un recuento total de 560 células nucleadas, siendo mononucleadas en un 95%. Estas células mononucleadas son macrófagos con gotas de lípidos en su interior. No se observan cristales en el líquido sinovial. Al cabo de unas horas se observa una capa grasa sobre el líquido hemorrágico.

**Discusión:** Estos hallazgos son compatibles con la Enfermedad de Hoffa, que es una inflamación de la grasa de la almohadilla intrapatelar que se produce después de un traumatismo. La presencia de hemartros, gotas de grasa intra y extracelulares con un gran número de macrófagos vacuolizados con lípidos y la gonartritis sugieren la presencia de esta enfermedad. Es importante destacar que el contador hematológico ha sobreestimado el número de leucocitos debido al gran número de gotas de lípidos presentes en el líquido sinovial, lo que demuestra la importancia de la observación al microscopio del líquido sinovial.

En conclusión, la Enfermedad de Hoffa debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones articulares, especialmente en casos de traumatismos y presencia de líquido sinovial hemorrágico con presencia de gotas de grasa. La importancia del análisis óptimo del líquido sinovial en el laboratorio es fundamental para el diagnóstico y tratamiento adecuado de estas enfermedades articulares.

330

## A PROPÓSITO DE UN CASO: INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE TIROGLOBULINA

N. Muñoz Gómez, E. Jaime Lara, L. De La Casa Domingo, N.M. Aguado Márquez, M. Boufounas, J.M. Acedo Sanz, F.J. García Íñigo, M.L. Casas Losada.

*Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína sintetizada por los tirocitos que constituye la matriz proteica donde se produce la síntesis de hormonas tiroideas.

La Tg se utiliza principalmente como marcador tumoral en el seguimiento postoperatorio de los pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado tras ablación tiroidea, relacionándose los cambios en su concentración con la presencia de masa tumoral residual. Actualmente se realizan ensayos de alta sensibilidad con límites de cuantificación muy bajos que permiten una detección precoz de recidivas.

Es ampliamente conocida la existencia de interferencias metodológicas por la presencia de anticuerpos anti-Tg. A continuación, exponemos un caso de sospecha de interferencia en la determinación de Tg por factor reumatoide (FR).

**Exposición del caso:** Mujer de 80 años en seguimiento por el Servicio endocrinología en otro centro a la que se le realizó tiroidectomía total por Carcinoma papilar de tiroides

(CPT) (primera dosis ablativo I-131, en 2009 y segunda dosis en 2010). Tras esto, la paciente presenta negativización de Tg ( $< 0.1\text{ng/ml}$ ) con Ac anti-TG negativos (analizador cobas e, Roche). Las pruebas de imagen no evidenciaron enfermedad tumoral residual.

En 2022 ingresa en nuestro centro por cuadro de anemia ferropénica y síndrome constitucional, con determinación de Tg de  $208\text{ ng/ml}$  (Vref 1,60-59,90) y Ac antiTg negativos en el analizador IMMULITE 2000 y Centaur XPT (Siemens Heathineers), respectivamente. Se realiza TC body que no evidencia signos de proceso neofornativo toracoabdominal.

Debido a la discordancia entre los resultados analíticos y las pruebas de imagen, y a que la paciente presentaba una Tg indetectable en el centro donde le seguían su CPT de hace once meses, se sospecha una interferencia analítica.

Desde el laboratorio se solicita nueva muestra para estudio de interferencias, en esta muestra:

- Determinación de FR, con resultado de  $3870\text{ UI/ml}$  (Vref  $<20$ )
- Precipitación de proteínas con PEG 6000 y posterior medición de Tg en sobrenadante, obteniendo un resultado de Tg de  $1.62\text{ ng/mL}$ .
- Determinación de Tg por la metodología cobas e (Roche), con resultado de  $0,2\text{ ng/ml}$  (Vref 3,5-77) y Ac Anti-Tg  $<10\text{ UI/ml}$  (Vref 10-115).

En este caso, se sospecha que la determinación de Tg podría estar interferida analíticamente debido a la alta concentración de FR, resultando en falsas elevaciones de la Tg que podrían hacer sospechar de recidiva neoplásica.

**Discusión:** En base a los resultados obtenidos, planteamos una posible interferencia por FR en la determinación de Tg. Es de gran importancia trabajar de forma estrecha con los clínicos, quienes, en nuestro caso, nos comunicaron la discrepancia de resultados entre centros y con las pruebas de imagen. De manera conjunta podremos evitar diagnósticos erróneos y un potencial tratamiento inadecuado. Gracias al trabajo del laboratorio se confirmó la interferencia en la determinación de Tg y se decidió realizar seguimiento analítico con el método no interferido.

#### Bibliografía:

- Molina,Rafael; Filella, Xavier; Augé, J.M; Escudero, J.M. Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales. Estado actual y perspectivas de futuro III. Unidad de Oncobiología. Laboratorio de Bioquímica Clínica y Genética Molecular. Hospital Clínico de Barcelona. Roche Diagnostics (2011).
- Astarita, G., Gutiérrez, S., Kogovsek, N., Mormandi, E., Otero, P., Calabrese, C., Alcaraz, G., Vázquez, A., & Abalovich, M. False positive in the measurement of thyroglobulin induced by rheumatoid factor. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 447, 43–46. (2015).
- Molina, R., et al. "Principales causas de falsos positivos en los resultados de marcadores tumorales en suero." (2013)

331

### ACTUALIZACIÓN DE LA FÓRMULA DE CÁLCULO DEL COLESTEROL-LDL TRAS CAMBIO DE METODOLOGÍA EN NUESTRO LABORATORIO

R.M. Murria Estal, A. Pozo Giráldez, I. Viñals Bellido, H. López Escribano, A. Contell Villagrasa, A. Brocal, A. Carratalá Calvo, E. Rodríguez Borja.

Hospital Clínico Universitario, Valencia, Valencia.

**Introducción:** La determinación del colesterol LDL (LDLc) clásicamente se ha estimado mediante la fórmula de Friedewald, siempre y cuando los Triglicéridos (TG) sean  $<400\text{ mg/dL}$ . Sin embargo, en un estudio previo en nuestro centro empleando la tecnología Olympus AU-5400 (Beckman), encontramos que esta fórmula solo tiene vigencia en pacientes con valores de  $\text{TG}<90\text{ mg/dL}$ , pudiendo aplicarla empleando una ecuación de ajuste [LDLc calculado= (LDLc Friedewald  $\times 0,93$ )+16,2] en pacientes con  $\text{TG}< 300\text{ mg/dL}$  (1).

**Objetivos:** Ante el cambio de tecnología en nuestro laboratorio [Olympus AU-5400 (Beckman) a Alinity C (Abbott)] pretendemos valorar la vigencia de la fórmula empleada hasta el momento (Friedewald modificada). Para ello comparamos el LDLc calculado por dicha fórmula así como el obtenido con la fórmula Friedewald clásica [LDLc = Colesterol total - (HDLc + TG/5)] con el medido con la nueva tecnología.

**Material y Métodos:** Se ha determinado el LDLc mediante un método colorimétrico enzimático, en el Alinity c (Abbott), en 280 pacientes a los que se solicitaba un perfil lipídico (Colesterol total, TG, LDLc y HDLc) y por tanto podíamos aplicar tanto la fórmula de Friedewald clásica como la modificada para informar el LDL calculado. Se han seleccionado únicamente pacientes con  $\text{TG}<300$  por ser condición de aplicación de la fórmula Friedewald modificada.

Para evaluar la eficacia de ambas fórmulas respecto al LDLc se ha empleado el método de regresión no paramétrica de Passing y Bablok utilizando el software Method Validator .

**Resultados:** En la tabla 1 se muestran los descriptivos de cada serie de datos.

	LDLc directo	LDL calculado	
		Fórmula Friedewald clásica	Fórmula Friedewald modificada
Media	114	103	112
SD	38,3	34,4	32
Mínimo	26	29	43
Máximo	246	240	240
r	-	0,982	0,982

Tabla 1. Parámetros descriptivos y coeficiente de correlación de las series de datos.

El coeficiente de correlación ha sido similar ( $r=0.972$ ) para ambas regresiones. Sin embargo, el ajuste a la recta de regresión es más exacto cuando se emplea la fórmula Friedewald clásica (Tablas 2 y 3).

	Estimación	IC95%
Pendiente	0,891	0,872 - 0,912
Intersección	2,1	-0,2 - 4,2

Tabla 2. Passing Bablok LDLc directo-fórmula Friedewald

	Estimación	IC95%
Pendiente	0,829	0,811 - 0,848
Intersección	18	16,1 - 20,0

Tabla 3. Passing Bablok LDLc directo-fórmula Friedewald modificada

**Conclusiones:** Encontramos que existen diferencias entre los valores obtenidos en el cálculo del LDLc en función de la metodología empleada para la determinación de los componentes de la fórmula (Colesterol total, HDLc y TG). Previamente vimos que con la metodología de Olympus AU-5400 la fórmula de Friedewald no era aplicable en pacientes con TG= 90-300 mg/dL, donde debíamos aplicar la fórmula Friedewald modificada. Sin embargo, con la metodología de Alinity c (Abbott) esta modificación de la fórmula altera los resultados del LDLc, siendo en este caso más eficaz el empleo de la fórmula Friedewald clásica.

Con esta comparación de métodos realizamos la importancia de ante un cambio de metodología realizar no solo una validación de las técnicas, sino también una comparativa de todos aquellos parámetros derivados de cálculos.

#### Bibliografía:

1. Saez Ramirez S. Comunicación 812 "Estimación actual del colesterol de las LDL en nuestra población" Revista del Laboratorio Clínico. Vol.3 Especial Congreso Octubre 2010 (IV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico).pag 337

### 332

#### ALGORITMO PARA CRIBADO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA MEDIANTE EL RATIO MICROALBÚMINA/CREATININA SEMICUANTITATIVO. ¿PODEMOS IMPLANTARLO?

M.P. Picazo Perea, D. Melguizo Melguizo, R. Martinez Manzanal, A. Cosmen Sanchez.

Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

**Introducción:** El diagnóstico y la clasificación actual en estadios de la Enfermedad Renal Crónica(ERC) se fundamenta en concentraciones elevadas de proteinuria o albuminuria, junto con el filtrado glomerular (FG). La ERC se clasifica en 3 categorías de albuminuria según el cociente albúmina/creatinina (ACR) en orina de una micción, desde A1-incremento leve(<30mg/g) hasta A3-incremento grave(>300mg/g).

Actualmente, las recomendaciones para el cribado de ERC aconsejan evaluar el FG y albuminuria al menos una vez al año, no siendo suficiente una única determinación, sino que ante positividad siempre debe confirmarse.

Teniendo en cuenta lo anterior y la alta prevalencia de patologías de riesgo para ERC, la microalbúmina, creatinina en orina y ACR se han convertido en una de las pruebas de laboratorio más frecuentemente solicitadas. Por este motivo, en los últimos años surgieron diferentes soluciones para facilitar esta alta carga asistencial y aumentar la eficiencia del proceso diagnóstico.

**Objetivos:** Evaluar la validez diagnóstica del algoritmo de cribado de ERC con las determinaciones semicuantitativas de microalbúmina, creatinina y ACR en nuestro centro y calcular el ahorro potencial con su implantación.

**Material-metodos:** Se analizaron 851 muestras de orina, determinando albúmina, creatinina y ACR simultáneamente por el Architect c16000®(Abbott) de bioquímica (se consideró método de referencia) y por el UC-3500®(UN-SERIES) de Sysmex que propone la determinación semicuantitativa de estos parámetros (tira reactiva Meditape-UC-11).

Se consideró ACR negativo un resultado <30mg/g medido cuantitativamente, mientras que el UC-3500® calcula el ACR informando como negativo o positivo (punto de corte albúmina 10mg/L y creatinina ≥50mg/dL, definido por el fabricante).

Se calculó sensibilidad(S), especificidad(E), valor predictivo positivo(VPP) y negativo(VPN), tasa de falsos negativos(TFN) y el ahorro potencial(teniendo en cuenta costes individuales).

#### Resultados:

	>30mg/g(POSITIVO)	<30mg/g(NEGATIVO)
ACR-semicuantitativo positivo	73	23
ACR-semicuantitativo negativo	63	693

Se obtuvieron: S 54%, E 97%, VPP 76%, VPN 72% y TFN 46%.

Gasto del circuito habitual fue 1.055,24€ mientras que el gasto hipotético aplicando screening sería 119€. Por ello, el ahorro potencial es 934,24€.

**Conclusiones:** Los resultados son equiparables a los obtenidos en estudios de otros centros, excepto la S, que podría justificarse por la baja frecuencia de verdaderos positivos de la serie, así como a su pequeño tamaño, dando lugar a una TFN elevada, que impediría implantar el cribado *a priori*.

Para minimizar este problema, se crearán reglas inteligentes en el SIL que detectan muestras con resultados previos positivos para que directamente se mida cuantitativamente el ACR sin pasar por cribado semicuantitativo. Tras aplicar estas reglas se evaluará nuevamente la validez diagnóstica con una n superior conteniendo a su vez más eventos positivos.

El estudio demuestra una evidente mejoría de la eficiencia del proceso diagnóstico, ya que además de los costes directos, se disminuiría la carga de trabajo del analizador de bioquímica, y optimizaría la organización de la sección de urianálisis.

Resulta especialmente conveniente que los laboratorios evaluemos los algoritmos definidos por las casas comerciales previa implantación, puesto que existe una alta variabilidad de resultados publicados hasta el momento y las particularidades inherentes a cada área pueden hacer necesarias modificaciones o adaptaciones de dichos algoritmos.

#### Bibliografía:

1. García-Maset, R., et. al (2021). Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología, 42(3), 233-264.
2. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Lugo J, Leiva-Salinas C. Urinary albumin strip assay as a screening test to replace quantitative technology in certain conditions. Clin Chem Lab Med. 2018 Dec 19;57(2):204-209. doi: 10.1515/cclm-2018-0546.
3. Mejía JR, Fernandez-Chinguel JE, Dolores-Maldonado G, Becerra-Chauca N, Goicochea-Lugo S, Herrera-Añazco P, Zafra-Tanaka JH, Taype-Rondan

A. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2021 Oct 23;7(11):e08253. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08253.

### 333

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES EN LA DETERMINACIÓN DE CERULOPLASMINA

A. Rodríguez Calvo, J.A. Del Campo Morillo, F.J. Collado Díaz, I. Tejedor Martínez, M. Pascual Loren, A. Hernández Jiménez, A.I. Quintero García.

*Hospital del Niño Jesús, Madrid.*

**Introducción:** La Ceruloplasmina es la principal proteína encargada de transportar el cobre en la sangre. Además, la ceruloplasmina tiene una actividad oxidasa inespecífica, que participa en la oxidación de múltiples sustratos siendo el más importante del Fe<sup>2+</sup>.

En el laboratorio clínico su utilidad radica en el apoyo diagnóstico de patologías relacionadas con el cobre, como la enfermedad de Wilson en la que se puede encontrar una disminución de ceruloplasmina en el suero.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue evaluar la concordancia en la medición de la Ceruloplasmina por dos analizadores diferentes.

El estudio se realizó con el objetivo de un cambio de analizador en la determinación de la ceruloplasmina comprobando su intercambiabilidad entre aparatos.

**Material y métodos:** El estudio se diseñó según el documento "Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida", Recomendación del año 2020 de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). El programa escogido para realizar el análisis estadístico fue MedCal 22.001 y se realizó bajo las recomendaciones de la SEQC.

Para el estudio se recogieron 30 muestras de suero de pacientes con valores a lo largo de todo el rango analítico, se analizaron en el mismo día por el Immage (Beckman Coulter®), cuya técnica para la determinación es la nefelometría y el DxC700 AU (Beckman Coulter®) que utiliza la técnica de la inmunoturbidimetría para su determinación.

**Resultados:** Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Coeficiente de Correlación (IC95%)	0,980 (0,9580 a 0,9906)	
Blant-Altman: Media de diferencias (%) (IC95%)	18,821% (13,450 a 24,123)	
Passing-Bablok	Ecuación	$y = 3,799919 + 0,676999 x$
	Ordenada en el origen (IC95%)	3,7999 (2,1301 a 5,5582)
	Pendiente (IC95%)	0,6770 (0,6285 a 0,7341)

El valor del coeficiente de correlación es superior a 0,975. Mediante el estudio de Blant-Altman se observa que el intervalo de la diferencia de medias no contiene el valor 0. Por otro lado, gracias al estudio estadístico Passing-Bablok se obtiene que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no contiene el valor 0; y que el intervalo de confianza de la pendiente no contiene el valor 1.

**Conclusiones:** En base a los datos obtenidos se puede afirmar que existe un error sistemático contante y un error sistemático proporcional, debido a lo expuesto en el apartado de resultados. Estos hallazgos demuestran que la determinación de ceruloplasmina, por ambos equipos, no es intercambiable, por lo que implica una serie de medidas que tiene que tomar el laboratorio. La primera, el ajuste de los valores de referencia; y la segunda, incluir en el informe del laboratorio un comentario indicando el equipo en el que se ha realizado la determinación y que los resultados no son intercomparables con los anteriormente suministrados por el laboratorio.

#### Bibliografía:

- Lu, Xinchuo. Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children. *BMC gastroenterology*. Vol. 22, Nº1. 2022. Páginas 124.
- Aguilar Cordero, M<sup>a</sup> J. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada. *Nutr. Hosp*. Vol. 26, Nº 3, 2011. Páginas: 655-658
- Comisión de Metrología y Sistemas analíticos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Recomendación 2020.

### 334

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES EN LA DETERMINACIÓN DE LA DESHIDROEPIANDROSTERONA SULFATO (DHEA-S)

M. Ormazabal Monterrubio, F. Pons Vidal, M.T. García Unzueta, S. Torres Robledillo, M. Ortiz Espejo, A.R. Guerra Ruiz.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** La deshidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) es una hormona derivada de los esteroides. Es sintetizada a partir del colesterol, principalmente en la corteza suprarrenal, y en cantidades más pequeñas en las gónadas, cuya secreción se encuentra regulada por la ACTH e influenciada por el cortisol.

La DHEA-S es un andrógeno cuyas funciones principales están relacionadas con el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos secundarios. A pesar del efecto androgénico moderado que posee, ejerce un papel como precursor de muchos esteroides sexuales, entre los que se encuentran esteroides de gran efecto androgénico como la androstenodiona y la testosterona.

El estudio de la DHEA-S es ampliamente utilizado en la práctica asistencial diaria, fundamentalmente en la evaluación de procesos como pubertad precoz, hiperplasia suprarrenal congénita, hirsutismo idiopático, síndrome de ovario poliquístico, proceso tumoral... En la mujer su elevación produce síntomas de hiperandrogenismo, mientras que en el hombre suele ser asintomático.

**Objetivos:** Dado su uso como cribado androgénico asistimos a un aumento progresivo del número de determinaciones diarias, siendo el objetivo evaluar la transferibilidad de los resultados en dos analizadores distintos de nuestro laboratorio, con el fin de implantar esta



prueba en la cadena de bioquímica e inmunoquímica.

**Material y métodos:** Se analizaron 71 muestras de suero mediante el analizador Immulite 2000 Xpi (Siemens Healthineers®), y a continuación se procesaron por el analizador Atellica IM Analyzer (Siemens Healthineers®). Ambos inmunoensayos se basan en la tecnología de la quimioluminiscencia.

Tras la eliminación de los valores aberrantes y la comprobación que las muestras siguen una distribución normal, el análisis estadístico se estudió mediante la regresión de Passing-Bablok, comparación de Bland-Altman y el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson mediante el empleo del programa MedCalc®.

**Resultados:** Los resultados obtenidos aparecen resumidos en la siguiente tabla:

<b>Passing Bablok</b>	<b>Ordenada en el origen (IC 95%)</b>	7,5316 (1,3485 a 12,1463)
	<b>Pendiente (IC 95%)</b>	1,034 (0,9856 a 1,0877)
<b>Bland-Altman: Media de las diferencias (IC 95%)</b>		-12,3973 (-17,0608 a -7,7339)
<b>Coefficiente de correlación (IC 95%)</b>		0,9810 (0,9696 a 0,9881)

A pesar de obtener una adecuada correlación  $r$  de Pearson entre ambos métodos ( $r > 0,975$ ), hay presencia de error sistemático y existen diferencias significativas absolutas entre ambos.

El estudio de regresión de Passing Bablok indica presencia de error sistemático constante al no incluir el valor 0 en el intervalo de confianza (IC) para la ordenada en el origen, mostrando valores superiores las determinaciones realizadas en Atellica IM Analyzer.

Además, el estudio de Bland-Altman muestra la existencia de diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) entre ambos métodos, al no incluir el IC de la media de las diferencias el valor 0.

**Conclusión:** Los resultados sugieren que los valores obtenidos por ambos métodos son comparables, pero no intercambiables. Esto conllevaría la necesidad de adecuar los valores de referencia al cambio e informar el cambio de metodología.

#### Bibliografía:

- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, Serrat Orus N. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Comité Científico, Comisión de Metrología. Documento K, Fase 3, Versión 2; 201
- Pineda Tenor D, Prada de Medio E, Prieto Menchero S. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Versión 2.2; 2013.

335

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES EN LA DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGRP Y SCC

J. Sainz De Medrano<sup>1</sup>, M. Luquin<sup>2</sup>, J. Laguna<sup>1</sup>, J. Julian<sup>1</sup>, H.H. Hurtado<sup>1</sup>, A. García-Humanes<sup>1</sup>, M. Morales-Ruiz<sup>1</sup>, E. Fernández-Galán<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; <sup>2</sup>Hospital de Navarra, Pamplona.

**Introducción:** El cáncer de pulmón (CP) es el segundo más frecuente a nivel mundial y el primero en términos de mortalidad. Según la OMS, en 2020 hubo 2,2 millones de nuevos casos de CP en el mundo (1). El péptido liberador de progastrina (proGRP) y el antígeno asociado a los carcinomas escamosos (SCC) son dos de los marcadores tumorales más utilizados en el diagnóstico diferencial y seguimiento de pacientes con CP microcítico y escamoso, respectivamente (2,3). La concentración de estos marcadores puede variar en función del método utilizado para su cuantificación, pudiendo afectar al correcto seguimiento de los pacientes con CP.

**Objetivo:** Comparar los resultados de proGRP y SCC obtenidos con un método de enzimoimmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente (CMIA) en el analizador Architect i2000SR (Abbott Laboratories) con los obtenidos con un método de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el analizador Cobas e402 (Roche Diagnostics).

**Material y métodos:** Se procesaron 207 sueros de pacientes (107 para proGRP y 100 para SCC). Las muestras fueron seleccionadas incluyendo los rangos de decisión clínica y analizadas en paralelo por los equipos Architect i2000SR y Cobas e402 entre diciembre 2022 y marzo 2023. Los rangos fueron 12-29806 pg/mL para proGRP y 0,3-134 ng/mL para SCC.

Los resultados se analizaron utilizando la regresión lineal (Passing-Bablok) y el análisis de las diferencias (Bland-Altman). Para evaluar las diferencias en los puntos de decisión clínica se evaluó la concordancia general (CG) y el índice kappa ( $\kappa$ ), utilizando los percentiles 95 (P95) proporcionados por Roche Diagnostics (P95 para proGRP: 68,3 pg/mL; P95 para SCC: 2,3 ng/mL).

Se procesaron diariamente los materiales de control (QC) PreciControl Lung Cancer (Niveles 1 y 2). La precisión intradía e interdía (coeficientes de variación, CV) del reactivo de Roche Diagnostics se evaluó según el protocolo EP15-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) mediante el análisis de los dos materiales de QC y tres pools de muestras por triplicado en el mismo día y durante 5 días consecutivos.

**Resultados:** La imprecisión intradía para el reactivo de Roche Diagnostics osciló entre 0,5-0,8% para proGRP y 1,2-8,1% para SCC. La interdía osciló entre 1,0-3,7% para proGRP y entre 1,6-9,6% para SCC.

En la comparación de proGRP, la recta mostró una pendiente de 1,19 (IC95%: 1,09;1,27) y una ordenada en el origen de 2,01 (IC95%: -2,81;7,48), con un coeficiente de correlación de 0,994. En el diagrama de Bland-Altman se obtuvo una diferencia media de 424 pg/mL (IC95%: -3860;4709), siendo estas diferencias mucho menores en valores <200 pg/mL (media: 9,3 pg/mL; IC95%: -24,1;42,7). Ambos métodos presentaron muy buena concordancia ( $\kappa=0,91$ ; CG=95%).

Para SCC, la recta presentó una pendiente de 1,07

(IC95%: 0,89;1,25) y una ordenada en el origen de -0,20 (IC95%: -0,38;-0,04), con un coeficiente de correlación de 0,988. En el diagrama de Bland-Altman se obtuvo una diferencia media de -0,28 ng/mL (IC95%: -5,59;5,03). La concordancia también fue muy buena ( $\kappa=0,94$ ; CG=98%).

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que ambos métodos son robustos y presentan una buena correlación con los utilizados en nuestro laboratorio actualmente, así como una buena concordancia clínica.

#### Bibliografía:

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lung (C15) Fact Sheet. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> [Accedido 8 Mayo 2023].
2. Molina R et al. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clinical Biochemistry*. 2004 Jul;37(7):505-11.
3. Kulpa J et al. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clinical Chemistry*. 2002 Nov;48(11):1931-7

### 336

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES EN LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

G. García De La Rosa, J. Rodríguez Afonso, S. De Las Heras Flórez, M. Carretero Pérez.

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** La alfa-1-antitripsina (AAT) es una proteína producida por el hígado que tiene como función principal proteger los pulmones y otros tejidos del cuerpo de daños causados por proteasas que degradan el tejido.

La deficiencia de AAT se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades pulmonares como enfisema y bronquitis crónica. La determinación de la concentración de AAT en suero es útil para evaluar el riesgo de desarrollar enfermedades pulmonares y para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con deficiencia de AAT.

**Objetivos:** En este estudio, comparamos el ensayo de AAT BN-Prospect (Siemens) con el ensayo de AAT Optilite (Binding Site) para estudiar la concordancia entre ambos métodos.

**Material y métodos:** Las comparaciones de métodos se realizaron de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (EP09-A3).

Se seleccionaron un total de 59 muestras de suero de pacientes para realizar la medición de AAT utilizando el ensayo de nefelometría BN-Prospect (Siemens) y el ensayo de turbidimetría Optilite (Binding Site).

Los niveles de AAT medidos a partir de los analizadores que se compararon se evaluaron en el diagrama de Bland-Altman y se realizó un análisis de correlación utilizando el modelo Passing-Bablok utilizando el software MedCalc.

**Resultados:** De la regresión de Passing-Bablok se concluye la presencia de un error sistemático constante porque el intervalo de confianza de la intercepción no incluye el valor cero. El análisis de Bland-Altman reveló sesgos por encima del máximo aceptable porque el intervalo de confianza no incluyó el valor cero.

De acuerdo con los criterios establecidos por la European

Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM), el error máximo permitido es del 9,3% para la determinación de AAT. Sin embargo, después de calcular nuestro error sistemático, encontramos que es del 6,97%, lo que indica que no sobrepasa el margen de error permitido.

Alfa-1-Antitripsina (N=59)	Coeficiente de correlación (r)		0,9156	IC 95%: 0,8609-0,9494
	Passing-Bablok	Intercepción A	15,7331	IC 95%: 3,5307-26,2744
		Pendiente B	0,9303	IC 95%: 0,8609-1,0108
	Bland-Altman: diferencia de medias		7,6672	IC 95%: 1,1173-14,2171

**Conclusión:** Con los resultados obtenidos, podemos concluir que las diferencias observadas entre ambos analizadores para la determinación de AAT no son clínicamente significativas y, por tanto, la técnica es intercambiable y no es necesario cambiar los valores de referencia del parámetro.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline – Third Edition. CLSI guideline EP09-A3

### 337

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES PARA EL ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA FERRITINA: AU 5800 Y DXI 800

M. Baladrón Segura, P. Ramos Mayordomo, B. Calvo Antón, N. Fernández García, M. Fernández García, N. Alonso Castillejos, Á. San Miguel Hernández, R.M. Lobo Valentín.

*Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.*

**Introducción:** La determinación de la concentración de ferritina plasmática ocupa un papel clave en el diagnóstico de los trastornos del metabolismo del hierro, como reflejo de las reservas corporales del mismo. Su principal utilidad consiste en el establecimiento del diagnóstico diferencial entre las anemias ferropénicas y otras causas de anemia.

Por otro lado, su determinación también está indicada para el control evolutivo de ciertas neoplasias como el linfoma de Hodgkin, el carcinoma de mama o las leucemias agudas. Alteraciones de las concentraciones plasmáticas de ferritina se pueden encontrar además en procesos inflamatorios, al ser un reactante de fase aguda, y en enfermedades hepáticas.

**Objetivo:** Evaluar si son intercambiables los resultados de ferritina obtenidos por dos métodos distintos.

**Material y métodos:** Se determinaron las concentraciones de ferritina en 99 muestras de suero en 2 analizadores: AU 5800 (Beckman Coulter®) y Dxl 800 (Beckman Coulter®).

El analizador AU 5800 utiliza un método de inmunturbidimetría, con un intervalo de referencia recomendado por el fabricante entre 20 - 300 ng/mL. El analizador Dxl 800 emplea un método de inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas, intervalo de referencia entre 20 - 250 ng/mL en hombres y entre 10 - 120 ng/mL en mujeres.

El análisis estadístico se efectuó mediante la regresión de Passing-Bablok, el método de Bland-Altman y el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson, empleando el programa estadístico XLSTAT.

**Resultados:** Los resultados aparecen resumidos en la siguiente tabla:

Bland-Altman	Media de las diferencias (IC 95%)	
	-57,705 (-75,473 a -39,937)	
Passing-Bablok	Ordenada en el origen (IC 95%)	3,325 (2,335 a 4,651)
	Pendiente (IC 95%)	1,510 (1,459 a 1,564)
Coeficiente de correlación (IC 95%)	-0,773 (-0,842 a -0,679)	
Ecuación	$y = 3,325 + 1,510x$	

Tabla 1 Resultados de la comparación de analizadores para ferritina,

**Conclusión:** Los resultados entre ambos equipos no son intercambiables puesto que existe un error tanto sistemático como proporcional.

En el caso de realizar un cambio de método en el laboratorio hay que tener en cuenta estas diferencias y su repercusión en los resultados de los pacientes.

#### Bibliografía:

- Ismail AA. On the interpretation of affirmative followup tests in immunoassays: what must not be done? Ann Clin Biochem 2006; 43(4):249251.
- Tietz NW, ed. Clinical guide to laboratory tests. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:234-5.
- Martínez Morillo E. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico*. Documento K, Fase 3, Versión 2

### 338

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA

P. Ramos Mayordomo, M. Capilla Díez, N. Fernández García, B. Calvo Antón, M. Fernández García, Á. Sánchez Sánchez, Á. San Miguel Hernández, J.A. Garrote Adrados.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

**Introducción:** La hemoglobina glicada (HbA1c) es una fracción de hemoglobina irreversiblemente glicosilada mediante reacción no enzimática en uno o ambos extremos N-terminal-valina de las cadenas  $\beta$ .

La concentración de HbA1c es directamente proporcional a la concentración media de glucosa durante un periodo de tiempo de 120 días, correspondiente a la vida media de los hematíes, proporcionando información objetiva y fiable sobre el control glucémico en pacientes diabéticos a largo plazo. Además, es criterio diagnóstico de los estados de diabetes y prediabetes.

**Objetivo:** Comparación de los resultados de HbA1c obtenidos en dos analizadores distintos para evaluar su intercambiabilidad.

**Material y método:** Se analizaron 200 muestras de

sangre total obtenida en EDTA con los analizadores ADAMS™ A1c HA-8180V (Arkray) y Hb NEXT (A.Menarini Diagnostics), cubriendo el rango de medición de los mismos, mediante el método de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de intercambio catiónico en fase reversa y expresando el resultado en % (NGSP/DCCT).

El análisis estadístico se realizó mediante la regresión de Passing-Bablok, el diagrama de Bland-Altman y el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson con el programa MedCalc®.

#### Resultados:

Muestras	200	40 (HbA1c $\geq 7\%$ )
Coeficiente de correlación $r$ de Pearson (IC 95%)	0,9966 (0,9956 a 0,9975)	0,9974 (0,9951 a 0,9987)
Passing-Bablok	Ordenada en el origen (IC 95%)	0,0000 (0,0000 a 0,0000)
	Pendiente (IC 95%)	1,0000 (1,0000 a 1,0000)
	Ecuación	$y = 0,0000 + 1,0000x$
Bland-Altman	Media de diferencias (IC 95%)	-0,01800 (-0,03567 a -0,0003313)
		-0,09000 (-0,1492 a -0,03081)

Tabla 1. Resultados análisis estadístico.

El coeficiente de correlación  $r$  de Pearson es  $\geq 0,975$  por lo que el análisis de regresión puede ser efectuado.

En la regresión de Passing-Bablok, el intervalo de confianza contiene el valor 0 para la ordenada en el origen y el valor 1 para la pendiente, por lo que no existen diferencias significativas.

En el diagrama de Bland-Altman, sin embargo, el intervalo de confianza no incluye al valor cero, por lo que no podemos constatar la ausencia de diferencias significativas. El análisis gráfico de los resultados muestra que estas diferencias son más acusadas a partir de HbA1c  $\geq 7\%$ .

Teniendo en cuenta esto, realizamos el análisis estadístico con las 40 muestras que presentan HbA1c  $\geq 7\%$  y observamos errores sistemáticos y proporcionales, porque el intervalo de confianza no contiene el valor 0 para la ordenada en el origen ni el 1 para la pendiente. Hb NEXT proporciona resultados menores cuanto mayor es la concentración de HbA1c.

**Conclusión:** Los resultados proporcionados por ambos equipos, teniendo en cuenta las 200 muestras, según Passing-Bablok son intercambiables (equipo virtual único). Sin embargo, en el diagrama de Bland-Altman, no podemos descartar la ausencia de diferencias significativas. Por lo que, estableciendo como punto de corte HbA1c  $\geq 7\%$  (40 muestras), vemos que existen errores sistemáticos y proporcionales y esto podría afectar al seguimiento del control glucémico de los pacientes diabéticos. En este caso y si hay cambio de analizador, se debe reflejar inequívocamente en los informes de resultados el analizador usado.

#### Bibliografía:

1. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos SEQC<sup>ML</sup>. Recomendación para estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documentos de la SEQC<sup>ML</sup>: 2021; 17-23.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45 (Supplement\_1): S17-S38.
3. González A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 3ª ed. Elsevier; 2019.

339

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CISTATINA C

A. Rodríguez Calvo, J.A. Del Campo Morillo, E. Antón Martín, M.J. González Gómez, M. Pascual Loren, I. Tejedor Martínez, A. Hernández Jiménez, A.I. Quintero García.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

**Introducción:** La Cistatina C es una proteasa que ejerce una función protectora produciendo la inhibición de las catepsinas, que participan en el metabolismo de proteínas, en el catabolismo del colágeno y en la degradación de la matriz celular.

En el laboratorio es utilizada como marcador endógeno para evaluar la función renal, se utiliza para estimar la tasa de filtración glomerular.

La utilización de este marcador endógeno presenta una serie de beneficios frente a otros como la creatinina, pues ésta es susceptible a mayor variabilidad (dieta, edad, sexo y masa muscular) y más sensible en la identificación de estadios tempranos de disfunción renal.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue evaluar la concordancia en la medición de la Cistatina C por dos analizadores diferentes, para comprobar su intercambiabilidad. Con el fin de unificar determinaciones en un mismo analizador.

**Material y métodos:** El estudio se diseñó según el documento "Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida", Recomendación del año 2020 de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML).

El análisis estadístico se realizó con el programa MedCal 22.001, bajo las recomendaciones de la SEQC.

Para el estudio se recogieron 30 muestras de suero de pacientes con valores a lo largo del rango analítico y se analizaron en el mismo día por el Immage (Beckman Coulter®) que utiliza la nefelometría y el Dx C700 AU (Beckman Coulter®) que utiliza la inmunoturbidimetría, ambos resultados expresados en mg/L.

**Resultados:** Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Coeficiente de Correlación (IC95%)		<b>0,9853</b> (0,9690 a 0,9931)
Blant-Altman: Media de diferencias (IC95%)		<b>-0,0079</b> (-0,02763 a 0,01183)
Blant-Altman: Media de diferencias (%) (IC95%)		<b>-0,3358%</b> (-2,2517 a 1,5800)
Passing-Bablok	Ecuación	$y = 0,0523864 + 0,940909 x$
	Ordenada en el origen (IC95%)	<b>0,0524</b> (-0,0030 a 0,1098)
	Pendiente (IC95%)	<b>0,9409</b> (0,8786 a 1,0000)

El valor del coeficiente de correlación es mayor de 0,975, lo que indica que la correlación entre las dos técnicas es buena. No se halla error sistemático constante, porque a través del análisis Blant-Altman se encuentra que el intervalo de confianza de la diferencia de medias en valores absolutos contiene el valor 0; y a través del análisis Passing-Bablok el intervalo de confianza de la ordenada en el origen contiene el valor 0. No se halla error sistemático proporcional debido a que el intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor 1.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta los resultados obtenidos del análisis estadístico se puede afirmar que no existen diferencias significativas en los resultados de ambos analizadores y, por lo tanto, son intercambiables. Debido a esto, no es necesario realizar la acción de cambiar los valores de referencia. Gracias a la intercomparabilidad de las técnicas el clínico podrá interpretar los resultados sin ninguna consideración especial.

#### Bibliografía:

- Fernández García M. Cistatina C en la evaluación de la función renal. Revista del Laboratorio Clínico. Vol. 4. Núm. 1. 2011. Páginas 50-62.
- Comisión de Metrología y Sistemas analíticos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Recomendación 2020.

340

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA

C. Velando Pascual, L. Díez Aliste, R. Iglesias García, P. De La Fuente Alonso, C. Martínez Carretero, A. Alvarez Val, M.D.C. Ambrós Marigómez.

Complejo Asistencial de León, León.

**Introducción:** La albúmina es la proteína mayoritaria en orina en la ERC secundaria (DM, enfermedad glomerular, HTA). Su aparición en orina es debida a una alteración del proceso de filtración renal, bien por daño estructural o por alteración de las cargas eléctricas de la membrana basal glomerular.

Los métodos habituales para medir la albúmina en orina son los colorimétricos y los nefelométricos. Distintos programas de control externo de calidad evidencian que existen diferencias entre los resultados obtenidos por distintos laboratorios, consecuencia de la inexistencia de un procedimiento analítico de referencia.

**Objetivos:** Evaluar si son comparables los valores de albúmina obtenidos por dos técnicas diferentes.

**Materiales y métodos:** Se analizaron simultáneamente 55 muestras de orina distribuidas en 5 series en los analizadores BNII (Siemens-Healthineers®) por nefelometría y cobas®c303 (ROCHE-Diagnostics®) por espectrofotometría de absorción con verde de bromocresol.

Los resultados se analizaron estadísticamente empleando el programa MedCalc v20.106. Para estudiar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar los resultados se utilizaron la correlación de Spearman, el método de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok y el método gráfico de Bland-Altman.

**Resultados:** El test de Kolmogorov-Smirnov mostró que los resultados no se ajustaban a una distribución normal ( $p < 0,0001$ ) por lo que se emplearon pruebas no paramétricas.

	cobas® c303	BNII
Mediana	0,43	0,50
IC95%	0,278-0,585	0,3676-0,680
Percentil-5	0,05	0,22
Percentil-95	4,25	4,82

Al realizar la correlación de Spearman se obtiene un coeficiente  $Rho=0,983$  (IC95%: 0,970-0,990) con  $p<0,0001$ , indicando buena correlación entre los autoanalizadores.

Los resultados de la regresión de Passing-Bablok fueron:

- Ecuación:  $y$  (cobas@c303-Roche) =  $0,0784 + 0,954x$  (BNII-Siemens)
- Ordenada en el origen (IC95%) =  $-0,0784$  (-0,1200 a  $-0,04716$ )
- Pendiente (IC95%) =  $0,954$  (0,916 a 1,000)

El IC95% de la pendiente incluye el valor=1 mientras que el de la ordenada en el origen no incluye el valor=0 por lo que existe error sistemático constante respecto al equipo de referencia BNII.

El análisis de diferencias de Bland-Altman encontró una desviación en la medida de  $-0,154$  (IC95%:  $-0,454$  a  $0,146$ ). La diferencia entre los resultados obtenidos es homogénea en todo el rango de concentraciones, observando mayor dispersión a concentraciones altas.

**Conclusiones:** Los valores aportados por el analizador cobas@c303 presentan una diferencia constante inferior con respecto al autoanalizador BNII.

Teniendo en cuenta que la variabilidad biológica intraindividual de la albúmina es de un 12,5% y que el porcentaje de diferencia obtenido entre nuestros métodos (15,4%) es ligeramente superior, consideramos que los métodos no son intercambiables.

A pesar de ello, resultaría interesante realizar un nuevo estudio empleando un tamaño muestral mayor y más homogéneo en todo el rango de concentraciones para corroborar si realmente ambos métodos podrían ser intercambiables.

#### Bibliografía:

1. R. Montañés Bermúdez et al. "Documento de consenso: Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica". Documentos de la SEQC, abril 2011, 20-33.
2. E. Rodrigo Clabia, "Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal". 2004. Nefrología, volumen 24 (6).
3. Comisión de Metrología y Sistemas analíticos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Recomendación 2020.

### 341

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA EN SANGRE TOTAL

E. Valera Núñez, M. Torres Fernández, S. Torres Mateos, J.F. Carretero Gómez.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

**Introducción:** La hemoglobina glicada (HbA1c) se genera en el organismo por unión de glucosa a hemoglobina por la valina N-terminal. Este parámetro nos aportará información acerca de los niveles de glucosa en sangre durante los últimos tres meses y permite llevar a cabo un control del mismo. La técnica más empleada para realizar

la determinación es la cromatografía líquida de intercambio catiónico. Sin embargo, se han ido sumando otros métodos a lo largo de los años.

**Objetivo:** Comparar la intercambiabilidad de resultados en la determinación de hemoglobina glicada mediante el uso de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y colorimetría (química seca).

**Materiales y métodos:** Se procesaron 53 muestras de sangre total EDTA tripotásico por los analizadores D100 (BIORAD) y Vitros 5600® (Ortho Clinical Diagnostics) mediante métodos distintos basados en la absorción a diferente longitud de onda. Se realizó el análisis de las diferencias con el método de Bland-Altman para estudiar la intercambiabilidad entre ambos, se realizó el coeficiente de correlación de Pearson y la recta de regresión con el test no paramétrico de Passing- Bablok utilizando el programa Method-Validator. También se calculó el índice kappa para valorar la concordancia.

**Resultados:** El valor de las medias obtenidas fue de  $38,03 \pm 9,36$  mmol/mol en el analizador Vitros 5600® (Ortho Clinical Diagnostics) y de  $37,07 \pm 8,25$  mmol/mol para el equipo D-100 (BIORAD). La recta de regresión por el método de Passing- Bablok fue  $y=1,11x-2,58$ . Los intervalos de confianza al 95% fueron para la pendiente 1,11: 0,95- 1,33 y para la ordenada en el origen  $-2,58$ :  $-10,63$ - $3,52$ . El coeficiente de correlación ( $r$ ) resultó ser 0,887. El diagrama de Bland-Altman evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los dos procedimientos en relación con la media de las diferencias obtenidas: 0,96 (intervalo de confianza 95%:  $-0,23$  –  $2,16$ ). Se clasificaron los resultados en tres categorías: sano, pre-diabetes y diabetes, en base a los valores obtenidos de la bibliografía, para estudiar si la elección de un método u otro cambia el diagnóstico. Se observó que cambiaba en 11 pacientes. Se calculó el índice kappa para valorar la concordancia entre ellos (0,55) evidenciando una concordancia moderada.

ORTHO	BIORAD		
	SANO	PRE-DIABETES	DIABETES
SANO	33	9	0
PRE-DIABETES	1	3	0
DIABETES	0	1	6

CATEGORÍA	RANGO DE VALORES (mmol/mol)
SANO	$\leq 39$
PRE-DIABETES	39-46
DIABETES	$\geq 47$

#### Conclusiones:

- En el análisis de Bland-Altman se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas, al encontrarse incluido el valor cero dentro del intervalo de confianza del 95%.
- En el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok los intervalos de confianza de la ordenada en el origen incluyen el valor 0 y los de la pendiente incluyen el valor 1.
- El valor obtenido de índice kappa indica que los métodos no son equivalentes.
- En conclusión, los métodos no son intercambiables. A pesar de cumplir las condiciones para ello en el análisis de Bland-Altman y Passing-Bablok, al poseer

concordancia moderada se podría ver afectada la clasificación del paciente. En estudios posteriores convendría ampliar el tamaño muestral para corroborar esta conclusión.

#### Bibliografía:

- Campuzano-Maya G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina & Laboratorio, Volumen 16, Números 5-6, 2010.

342

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA

E. Ferreira Alonso, I. Veloso Rodríguez, C. De Paz Poves, A. Pastor Ruiz.

*Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.*

**Introducción:** La albúmina es una proteína sintetizada en el hígado que constituye entre el 55% y 65% de la totalidad de las proteínas plasmáticas. Entre sus funciones está el mantenimiento de la presión oncótica, el transporte y el almacenamiento de otros ligandos. La hipoalbuminemia se da en casos de inflamación, desnutrición, síndrome nefrótico, hepatopatías o malabsorción de aminoácidos. La hiperalbuminemia, por el contrario, no tiene gran importancia diagnóstica salvo en casos de deshidratación. Su determinación es útil en el seguimiento de pacientes bajo dieta controlada y para valorar el funcionamiento hepático.

En nuestro laboratorio la determinación se realiza mediante espectrofotometría. Además, la albumina también es informada en el proteinograma de forma cuantitativa y como porcentaje sobre el total de proteínas séricas mediante electroforesis capilar. Por ello, decidimos evaluar si ambos métodos son intercambiables.

**Objetivo:** Evaluar si son comparables los resultados para la albúmina de dos analizadores empleados en nuestro laboratorio por métodos diferentes.

**Materiales y métodos:** Se seleccionaron 248 muestras de suero a las que se les realizó la determinación de albúmina con resultados obtenidos a lo largo de todo el intervalo de medida. Los métodos utilizados fueron espectrofotometría de absorción por verde de bromocresol con el analizador Cobas 8000 (Roche®) y mediante electroforesis capilar con V8 Nexus (Helena Biosciences®). Ambos métodos informan el resultado en g/L. Se ha utilizado el documento de referencia de la SEQC "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida". La comparación de los resultados se realizó mediante el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok, el análisis de Bland-Altman y el coeficiente de correlación r de Pearson con el programa estadístico MedCalc.

**Resultados:** Los resultados aparecen resumidos en la Tabla 1.

A pesar de existir una buena correlación entre los dos métodos según el coeficiente de correlación de Pearson, observamos que existen diferencias de tipo proporcional entre los dos métodos, ya que el intervalo de confianza (IC95%) para la pendiente en la regresión no incluye el valor 1. Además, existen diferencias de tipo sistemático, el IC95% de la ordenada en el origen no incluye el valor 0.

Passing-Bablok	Ordenada en el origen (IC95%)	-7,9557 (-9,5578 a -6,4375)
	Coefficiente de la pendiente (IC95%)	1,0786 (1,0450 a 1,1144)
	Ecuación	$y = -7,955714 + 1,078571x$
	Valor-p (bilateral)	0,60
Bland-Altman	Media de las diferencias (IC95%)	-4,4263 (-4,6411 a -4,2115)
Coeficiente de correlación r Pearson (IC95%)		0,9686 (0,9598 a 0,9755)

**Conclusiones:** Ambos métodos no son intercambiables, ya que encontramos diferencias sistemáticas constantes y proporcionales. Uno de los factores que puede contribuir a dichas diferencias es la determinación de forma indirecta obtenida con el analizador V8 Nexus. Este tiene en cuenta el valor sérico de proteínas totales y el porcentaje de la fracción obtenida para la albúmina en el proteinograma, lo que puede influir en las diferencias observadas.

#### Bibliografía:

- Martínez Morillo E. et al, Recomendaciones para el Estudio de la Veracidad en el Laboratorio Clínico Mediante la Comparación de Procedimientos de Medida, Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. Documentos de la SEQC, 2011.
- González Hernández, Álvaro. 2019. Principios de bioquímica clínica y patología molecular (2019). Elsevier. 3ª edición.

343

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CISTATINA C: NEFELOMETRÍA FRENTE A INMUNOTURBIDIMETRÍA

I. González Hermoso, M.D.C. Bernal Soriano, L. Llorca Tolón, S. Lorenzo García, A. Esteban Rodríguez, A. Armero Jarava, M. Escalante Reyes, J. Martínez Olivares.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular que cumple todos los requisitos como marcador de la función renal. A diferencia de la creatinina, se encuentra menos afectada por la edad, sexo, o masa muscular, por lo que es de gran utilidad en población donde el valor de la creatinina podría estar sesgada, además de presentar una mayor sensibilidad para detectar alteraciones renales (1).

La cistatina C puede determinarse mediante los métodos inmunoturbidimétrico potenciado con partículas (PETIA) o nefelométrico potenciado con partículas (PENIA), siendo este último la técnica de elección. Se han descrito discrepancias en la imprecisión, interferencias y límite de detección entre el uso de PENIA y PETIA, probablemente por las diferencias de afinidad y especificidad de los anticuerpos utilizados (2).

**Objetivos:** Comparar la determinación de Cistatina C en suero por dos métodos analíticos diferentes: PENIA frente a PETIA.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 164 muestras de suero recibidas en nuestro laboratorio durante 4 meses. Todas las muestras fueron procesadas de forma rutinaria mediante método PENIA (IMMAGE 800, Beckman Coulter®)

y, seguidamente, congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su posterior análisis por PETIA (COBAS 8000, Roche diagnostics®).

Ambos métodos estandarizados al *European Reference Material for te Cystatin C* (code: ERM®-DA471/IFCC).

Se considera como punto de corte patológico los recomendados por los fabricantes: IMMAGE 800 ( $>1,11\text{ mg/L}$ ) y COBAS 8000 ( $0,95\text{ mg/L}$ ).

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico Medcalc calculando la correlación de Spearman ( $r$ ), la regresión de Passing-Bablok, el análisis de diferencias por el gráfico Bland-Altman y el test de variables dicotomizadas Kappa Cohen.

**Resultados:** Los resultados de cistatina C obtenidos por ambos métodos se muestran en la tabla 1.

Método	Media (SD) (mg/L)	Valor mínimo (mg/L)	Valor máximo. (mg/L)	Valores superiores al punto de corte. N (%)
IMMAGE	1,19 (1,20)	0,61	5,61	91 (55)
COBAS	0,99 (0,94)	0,53	4,49	91 (55)

Índice Kappa = 0,95.

El intervalo de valores se consideró adecuado para estimar la pendiente y ordenada en el origen mediante la regresión lineal, ya que obtuvimos un valor de  $r$  de 0,98.

En la tabla 2 se muestran los resultados de la comparación de métodos, los cuales indican la presencia un error sistemático mixto (constante y proporcional) significativo.

Regresión Passing Bablock	Valor
Ecuación	$Y = -0,0924 + 1,2941X$
Ordenada en el origen (a) (IC 95%)	-0,0924 (0,1308 - 0,0611)
Pendiente (b) (IC 95%)	1,2941 (1,2659 - 1,3286)
<b>Análisis de las diferencias: Bland-Altman</b>	
Diferencia media relativa (%) (IC 95%)	19,3 (18 - 20,6)

**Conclusión:** Los métodos evaluados para la determinación de Cistatina C muestran una buena correlación, pero no son intercambiables ya que se observa un error sistemático mixto que implica establecer nuevos rangos de referencia.

Definitivamente, aunque ambos métodos tienen una correlación óptima con la velocidad de filtración glomerular (3), el uso de PETIA presenta como ventaja un mejor rendimiento y precisión respecto al uso de PENIA.

#### Bibliografía:

- Hergert-Rosenthal S. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):1115-22.
- Fernandez García, M. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Revista del Laboratorio Clínico.* 2011. 4(1), 50-62.
- Huidobro E. Uso de la cistatina C como biomarcador para estimar la tasa de filtración glomerular. *Revista médica de Chile.* 2021. 149(1), 98-102.

### 344

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CROMOGRANINA A

E. Jaime Lara, A. Torregrosa Benavent, F.J. García Iñigo, J. Docampo Cordeiro.

*Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** La cromogranina A (CgA) es una glicoproteína ácida soluble de 49 kDa presente en los gránulos cromafines de las células neuroendocrinas que pertenece a la familia de las graninas. La CgA tiene utilidad como marcador tumoral, elevándose en los tumores neuroendocrinos (TNE), como el feocromocitoma, tumores neuroendocrinos pancreáticos o el carcinoma.

La interpretación clínica de los resultados de CgA en diferentes laboratorios se ve obstaculizada por la heterogeneidad de resultados entre los distintos ensayos disponibles.

**Objetivos:** Con el objeto de implantar la determinación de CgA en el analizador BRAHMS KRYPTOR (ThermoFisher), inmunoensayo de inmunofluorescencia basado en la tecnología TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) y como parte de un proceso de verificación, se procede a la realización de un estudio comparativo con el método actualmente en uso, Diasource Chromogranin A ELISA.

**Materiales y métodos:** Se procesaron en paralelo 29 muestras de suero de pacientes procedentes de consultas y hospitalización, sospechosos de TNE ó en seguimiento por un TNE ya conocido, con valores distribuidos a lo largo del intervalo de medida y en diferentes series analíticas. Se calibró de forma independiente cada serie.

Se utiliza como guía el documento de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC): Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida (Recomendación, 2020).

Para la recogida de datos y el análisis estadístico se emplearon los softwares RStudio® y Excel®. Para el análisis de resultados se utilizó la regresión lineal de Passing-Bablok y análisis de las diferencias.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes tablas:

Regresión lineal:

	Valor	Intervalo de confianza (95%)
Ordenada en el origen	4.997	-15.065 - 20.335
Pendiente	0.901	0.789 - 1.097
Coefficiente de correlación	0.983	

Análisis de las diferencias (Bland-Altman):

	Media	Intervalo de confianza (95%)
Diferencias absolutas (Dm)	52.71	-259.363 - 364.798
Diferencias relativas (DRm)	9.194	-31.248 - 49.636

**Conclusiones:** En el análisis de regresión lineal, los intervalos de confianza de la ordenada en el origen incluyen el valor 0 y los de la pendiente incluyen el valor 1, por lo que se puede concluir que el procedimiento evaluado proporciona valores no significativamente diferentes a los obtenidos con el método de comparación.

Así mismo, en el análisis de las diferencias (Bland-

Altman) se concluye que no hay un error sistemático constante ni proporcional significativo ya que ambos intervalos de confianza del valor medio de las diferencias absolutas y relativas incluyen el valor cero.

Por todo ello, ambos métodos son intercambiables. Sin embargo, para un estudio más completo sería necesario incluir más muestras con valores distribuidos a lo largo de todo el intervalo de medida.

#### Bibliografía:

- SEQC. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, Recomendaciones para el Estudio de la Veracidad en el Laboratorio Clínico Mediante la Comparación de Procedimientos de Medida, Documentos de la SEQC, 2021, 17-23.
- Molina, Rafael; Filella, Xavier; Augé, J.M; Escudero, J.M. Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales. Estado actual y perspectivas de futuro III. Unidad de Oncobiología. Laboratorio de Bioquímica Clínica y Genética Molecular. Hospital Clínico de Barcelona. Roche Diagnostics (2011).

### 345

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LIPOPROTEÍNA (A)

M. Boufounas, N.M. Aguado Marquez, A. Redruello Alonso, A. Torregrosa Benavent, J.M. Acedo Sanz, C. Guijarro Herraiz.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

**Introducción:** El nuevo documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles recomienda evaluar la lipoproteína(a) [Lp(a)] al menos una vez en la vida, siendo su valor deseable <50mg/dL. Los pacientes con valores de Lp(a) críticos, >100-120mg/dL, tienen un riesgo muy elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerosa y estenosis de la válvula aórtica, por lo que se recomienda su alerta en el informe de laboratorio.

En la práctica clínica, la determinación de la Lp(a) se lleva a cabo mediante inmunoensayo utilizando anticuerpos policlonales frente a la Apoproteína A, expresándose su resultado en mg/dl. Se está avanzando en la estandarización de la medición de Lp(a) en unidades molares, pero todavía carecemos de un estándar de consenso internacional.

Uno de los problemas en su medición es la variabilidad de resultados con los distintos métodos.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar la concordancia en la determinación de Lp(a) por inmunonefelometría en el analizador BNII System versus por inmunoturbidimetría en el nuevo analizador OPTILITE. Además, se determina la concordancia en la clasificación de los pacientes según el valor de Lp(a) deseable y crítico.

**Material y métodos:** Estudio observacional transversal en el que se incluyeron 54 muestras de pacientes de la consulta de riesgo cardiovascular con solicitud de Lp(a), que se determinó en paralelo por los dos equipos mencionados. La comparación de ambos métodos se realizó mediante el análisis de diferencias por Bland-Altman, la regresión lineal de Passing-Bablok, t de student de muestras pareadas, el análisis de concordancia Kappa de Cohen según el valor de Lp(a) deseable (<50mg/dl) y valor de Lp(a) crítico (>100-120mg/dl) y el coeficiente de correlación intraclassa(CCI).

**Resultados:** El valor de las medias obtenidas con el analizador BNII fue de 38,3±42,2 mg/dl y con el analizador OPTILITE 31,4±37,2 mg/dl. La gráfica de BlandAltman muestra una gran dispersión de los datos (-19 a 77), más notable cuando los valores de Lp(a) son altos, hallando 3 pacientes fuera de las bandas de concordancia, clasificándose como valores patológicos solo por BNII. La ecuación de Passing-Bablok,  $y = -0,90 + 0,80x$ , revela un error sistemático constante, ya que el IC95% de -1,5 a -0,4 de la ordenada en el origen no incluye el valor 0, y un error sistemático proporcional ya que el IC95% de 0,7 a 0,8 de la pendiente no incluye el valor 1. La prueba t de Student muestra diferencias sistemáticas significativas a favor de BNII de 7 unidades (IC95:5,2-9,6),  $p < 0,000$ . El CCI por el criterio de consistencia fue de 0,98, IC95%(0,96-0,98) y por criterio de acuerdo absoluto fue de 0,96 (IC95%: 0,78-0,98). El índice Kappa según el valor de Lp(a) crítico fue de 0,73 (IC95%: 0,4-1) y según el valor de Lp(a) deseable 0,9 (IC95%: 0,8-1).

**Conclusión:** A pesar de que existe sesgo sistemático, observándose diferencias a favor de BNII, existe concordancia en la determinación de Lp(a) entre ambos equipos, tanto cualitativa como cuantitativa. Asimismo, la concordancia en la clasificación de los pacientes según el valor de Lp(a) deseable y crítico es muy buena.

#### Bibliografía:

1. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile?. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles: ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico?. *Clin Investig Arterioscler.* 2023;35(2):91-100.
2. Standardization for Lipoprotein(a) Measurement in Humans | NHLBI, NIH [Internet]. 2019.
3. Prada de Medio E, Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados, Revista de laboratorio clínico, 2014;7(1):17-24.

### 346

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LIPOPROTEÍNA(A)

R. Galván Toribio<sup>1</sup>, T. Arrobas Velilla<sup>1</sup>, J. León Lázaro<sup>2</sup>, C.R. Guerrero Ramos<sup>1</sup>, M.D.C. Cruz Menjibar<sup>1</sup>, M.M. Leon Aranda<sup>1</sup>, D. Luquiño Silva<sup>1</sup>, A. León Justel<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; <sup>2</sup>Hospital de Mérida, Mérida.

**Introducción:** La lipoproteína(a) (Lp(a)) está compuesta por una partícula similar a LDL que contiene una molécula de apolipoproteína B-100 unida covalentemente a una molécula de apolipoproteína(a). Este último componente hace de la Lp(a) la lipoproteína más polimórfica, ya que se han descrito más de 40 isoformas diferentes de apolipoproteína(a) definidas por el número de repeticiones (desde menos de 3 hasta más de 40) del dominio kringle IV tipo 2 localizado en el cromosoma 6. Así, el peso molecular de apolipoproteína(a) oscila entre 187-800 kDa y las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en la población pueden variar en un factor de 1000. El papel causal de la Lp(a) en el desarrollo de la enfermedad



cardiovascular (efecto proaterosclerótico y protrombótico) ha hecho que se comercialicen distintos métodos de laboratorio para su determinación, que no está libre de limitaciones; por un lado, porque aún no se dispone de un material de referencia para la estandarización de la medida y por otro, porque los ensayos son sensibles a la variación del tamaño de la isoforma de apolipoproteína(a).

**Objetivos:** Comparar la técnica implementada en nuestro laboratorio para la determinación de Lp(a): inmunonefelometría (BN ProSpec, Siemens) (mg/dL) con un nuevo método inmunoturbidimétrico (cobas 8000, Roche Diagnostics) (nmol/L).

**Material y Método:** Se analizaron 268 muestras de suero de pacientes por ambos métodos: 106 muestras dentro del rango de normalidad (0–50 mg/dL), 97 muestras con concentración alta (50–100 mg/dL) y 65 muestras con concentración muy alta (>100 mg/dL). La conversión de unidades se realizó según la ecuación matemática disponible en la literatura:  $\text{mg/dL} = (\text{nmol/L} + 3.83) \times 0,4587$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa MedCalc v20.218: prueba Kolmorov-Smirnov, coeficiente de correlación de Spearman, regresión de Passing-Bablok y gráfica de Bland-Altman.

**Resultados:** Según la prueba de Kolmorov-Smirnov los datos no siguieron una distribución normal ( $p < 0,0000001$ ), por lo que la correlación se estudió con el coeficiente no paramétrico de Spearman = 0,953 ( $p < 0,0001$ ). La regresión de Passing-Bablok obtenida fue:  $y$  (Siemens) =  $-0,8862 + 1,1021 \times$  (Roche); Pendiente =  $-0,8862$  (IC95%  $-1,8751$  a  $0,2449$ ); Ordenada en el origen =  $1,1021$  (IC95%  $1,0510$  a  $1,1624$ ). No existieron diferencias sistemáticas constantes porque el IC95% de la ordenada en el origen incluyó el valor 0 pero sí existieron diferencias sistemáticas de tipo proporcional ya que el IC95% de la pendiente no incluyó el valor 1. En la gráfica de Bland-Altman (diferencia de medias = 7,2 (IC95%  $-29,7$  a  $44,1$ )) se observó una buena concordancia para los valores entre 0-100 mg/dL que se perdía hacia los valores más altos.

**Conclusión:** Aunque la correlación entre ambos métodos es elevada, no son intercambiables entre sí, puesto que se observó un error sistemático de tipo proporcional. La linealidad se pierde a medida que la concentración de Lp(a) aumenta. Los resultados obtenidos son esperables, ya que los ensayos utilizan distintas técnicas en las que el tamaño de la isoforma de apolipoproteína(a) afecta de forma diferente. En este sentido, se prefiere el uso de métodos que midan el número de partículas de Lp(a) y no la masa.

#### Bibliografía:

- Cegla, J., France, M., Marcovina, S. M., & Neely, R. D. G. (2021). Lp(a): When and how to measure it. *Annals of clinical biochemistry*, 58(1), 16–21.
- Kronenberg F. (2022). Lipoprotein(a). *Handbook of experimental pharmacology*, 270, 201–232.
- Kamstrup P. R. (2021). Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical chemistry*, 67(1), 154–166.

### 347

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA

L. De La Casa Domingo, R. Barquero Jimenez, N.M. Aguado Márquez, E. Jaime Lara, J. Docampo Cordeiro, A. Torregrosa Benavent, M.D.C. Herrero Alonso, M.L. Casas Losada.

*Hospital universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** La procalcitonina (PCT) es un polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la hormona calcitonina, producida fundamentalmente por las células C de la glándula tiroidea y normalmente se encuentra en concentraciones muy bajas en la sangre de personas sanas.

En situaciones de inflamación o infección, se produce una elevación rápida y significativa de los niveles de PCT en la sangre. Por esta razón, la medición de la PCT se ha convertido en una herramienta útil en la evaluación de pacientes con sospecha de infección, permitiendo distinguir entre infecciones bacterianas y virales, y ayudando a guiar la decisión sobre el uso de antibióticos, lo que conduce a una menor exposición a antibióticos. Además, la medición seriada de la PCT ayuda a identificar pacientes en los que es necesario modificar la pauta de tratamiento por falta de respuesta. También los valores de PCT correlacionan con la gravedad de la infección y con el pronóstico de los pacientes.

El punto de corte de  $\text{PCT} > 2,0 \mu\text{g/l}$  se asocia a un alto riesgo de progresión a sepsis.

**Objetivos:** Realizar un estudio comparativo entre dos equipos para la determinación de procalcitonina.

**Materiales y métodos:** Se procesan en paralelo 54 muestras de suero/plasma procedentes de urgencias y hospitalización por dos equipos diferentes, VIDAS® (bioMérieux), enzimo-inmunoensayo tipo sándwich en un solo paso con detección por fluorescencia y Advia Centaur-XPT (Siemens), inmunoensayo tipo sándwich de 2 sitios con detección por quimioluminiscencia directa.

Se utiliza como guía el documento de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC): Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida (Recomendación-2020).

Para la recogida de datos y el análisis estadístico se emplea Excel® y MedCalc statistical software. Para el análisis de resultados se utilizó el análisis de las diferencias y la regresión de Passing-Bablok.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas:

Análisis de las diferencias relativas porcentuales.

Valor medio de las diferencias (DRm)-(95%IC)	-21,77(-33,98- -9,75)
--	-----------------------

Regresión Passing-Bablok:

Variable-X	Vidas
Variable-Y	Advia Centauro-XPT

Ecuación de regresión:

$y = -0,0094 + 0,784944x$	
Diferencias sistemáticas	
Ordenada en el origen(95%IC)	-0,009408(-0,03278-0,001429)
Diferencias proporcionales	
Pendiente(95%IC)	0,7849(0,7143-0,8889)

En el análisis de diferencias porcentuales el intervalo de confianza del 95% para la media de las diferencias no incluye el valor 0, lo que indica que existe un sesgo entre ambos equipos.

El análisis de regresión por Passing Bablok descarta la existencia de un error sistemático constante, ya que el intervalo de confianza del 95% de la ordenada en el origen incluye el 0. Sin embargo, sí que muestra la existencia de un error sistemático proporcional, ya que el intervalo de confianza para la pendiente de la recta de regresión no incluye el 1.

**Conclusiones:** La presencia de un error sistemático proporcional significativo entre ambos equipos hace que estos no sean intercambiables.

Al mantener los dos equipos el mismo punto de corte  $>2,0 \mu\text{g/l}$ , se podría realizar el cambio de analizador teniendo en cuenta que aquellos pacientes en seguimiento activo de los niveles de PCT deberán medirse por el mismo analizador hasta que finalice la monitorización.

#### Bibliografía:

- Escobar, J. Valores de procalcitonina en pacientes diagnosticados como sepsis bacteriana en una Unidad de Cuidado Intensivo. *Infectio*. 18. 2014.
- F. Manrique Abril, et al. Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio* 2019; 23(2): 133-142.

348

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE B-HCG EN SUERO

E. Valera Núñez, L. Cervera Palou, E. De Rafael González, M.Á. Ruiz Ginés.

*Hospital Virgen de la Salud, Toledo.*

**Introducción:** La gonadotropina coriónica humana o hCG es una hormona glucoproteica producida durante el embarazo. Es secretada principalmente por las células trofoblásticas de la placenta, poco tiempo después de la implantación del óvulo fecundado en la pared uterina. El aumento rápido de la concentración sérica de hCG después de la concepción hace de ella un excelente indicador para la confirmación precoz y la monitorización del embarazo.

**Objetivo:** Comparar la intercambiabilidad de resultados obtenidos en la determinación de hCG mediante el uso de inmunoanálisis y colorimetría (química seca) para hacer posible la implantación de la técnica en el nuevo laboratorio de urgencias.

**Material y métodos:** Se procesaron 46 muestras de suero por los analizadores ARCHITECT i1000TM (Abbott) mediante inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas y Vitros 5600® (Ortho Clinical Diagnostics) por colorimetría. Se realizó el análisis de las diferencias con el método de Bland-Altman para estudiar la intercambiabilidad entre ambos métodos, a su vez se realizó el coeficiente de correlación de Pearson y la recta de regresión con el test no paramétrico de Passing- Bablok utilizando el programa estadístico Method-Validator.

**Resultados:** De acuerdo a los resultados obtenidos con ambos métodos se obtuvo que el valor de la media para ARCHITECT i1000TM (Abbott) fue de  $1347,40 \pm 2067 \text{ mUI/ml}$  y para Vitros 5600®  $1382,93 \pm 2277 \text{ mUI/ml}$ . El resto de datos resultantes del estudio están recogidos en la siguiente tabla:

	N=46	
Bland Altman	95%CI	-59,1 a 121
Passing Blok	Ordenada	-27,575 a 3,936
	Pendiente	0,945 a 1,048
	Ecuación	$Y=0,987x-7,558$
Coeficiente de correlación	r=0,994	

**Conclusiones:** El análisis de diferencias por Bland-Altman nos muestra que el intervalo de confianza del 95% (IC95%) incluye el valor cero, por lo que puede afirmarse que no existen diferencias significativas entre ambos métodos.

En el análisis de regresión lineal por Passing-Bablok la pendiente incluye el valor uno y la ordenada el valor cero, por lo que podemos concluir que no hay asociado ningún tipo de error.

Por lo tanto, podemos confirmar tras comparar la intercambiabilidad que los métodos son intercambiables.

#### Bibliografía:

- Pineda D., Métodos estadísticos en la comparación de equipos de laboratorio. AEBM comité de calidad, gestión, seguridad y evidencia.

349

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS REACTIVOS PARA LA MEDIDA DE ADA EN LÍQUIDO PLEURAL Y CEFALORRAQUÍDEO

M. Suárez Santamaría, S. Jimenez Feijoo, M.D.L.D. Fernández De Cordoba Castosa, N. Mamani Benitez, S. Lojo Rocamonde, F.J. Fraiz Alvarez, J.C. Arroyo Martinez, R. Sertal Parceros.

*Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.*

**Introducción:** Está establecida, sin género de duda, la utilidad de la determinación de la actividad catalítica de la ADA (U/L) en líquidos cefalorraquídeos (LCR) y pleurales (LPL) como ayuda al diagnóstico/monitorización de las tuberculosis meníngea y pleural, aunque dicha actividad también se encuentra elevada en otros casos: en general, cualquier elevación de la población de linfocitos T en tales líquidos.

En el presente trabajo, se presenta la comparativa de resultados, para la determinación de la ADA, entre un nuevo reactivo comercial y el previo, a causa del cese en la comercialización del kit en uso.

**Objetivo:** Conocer si existe concordancia entre los resultados de la actividad catalítica de la ADA en dos líquidos biológicos (LPL y LCR) obtenidos con los dos reactivos y analizados en la misma plataforma, para tomar las medidas adecuadas cuando se proceda a la sustitución.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de 36 muestras (22 LPL y 14 LCR) de 35 pacientes ingresados en un hospital de segundo nivel desde abril hasta diciembre de 2022. La actividad catalítica fue determinada por el mismo método (colorimétrico cinético, con las programaciones suministradas por Beckman-Coulter para su plataforma AU-480) y que está basado en la cuantificación de la quinoneimina formada tras la acción hidrolítica de la ADA sobre una adenosina sintética a la que acoplan otras tres reacciones enzimáticas (IZASA-Werfen Diagnostics Group y Diazyme Laboratories). La comparación (MedCalc 22.001)

está realizada en términos de regresión de Passing-Bablok y diagrama de Bland-Altman.

#### Resultados:

Actividad catalítica ADA: Werfen vs. Diazyme
Recta de regresión Passing-Bablok $Y = -0,272 + 0,393x$
IC95% ordenada origen (-0,420 - 0,171)
IC95% pendiente: (0,362 - 0,429)
Coefficiente de correlación Spearman (IC95%): 0,9788 ( 0,958- 0,989)
Diagrama de Bland-Altman Diferencia: -13,9 U/L
Valor del error sistemático ES : 60,7 %
Incertidumbre del valor del error sistemático U : 1,675 %

Passing-Bablok: el intervalo de confianza de la pendiente no incluye el valor 1, por lo que podemos considerar que hay un error proporcional significativo entre ambos reactivos.

Bland-Altman: la diferencia de las medias permite considerar que hay un error sistemático (-13,86%) entre los resultados obtenidos por ambos métodos.

**Conclusiones:** De estos resultados se infiere que no existe correlación entre los resultados, ya que existen diferencias de tipo sistemático y proporcional entre ambos reactivos: no son, pues, intercambiables.

Las concentraciones de la ADA, con el nuevo reactivo, son considerablemente más bajas que con el reactivo en uso, lo que conlleva el establecimiento de unos valores de referencia nuevos, específicos para el reactivo de Diazyme Labs. Se hace imperativa una aclaración en el informe del laboratorio que refleje estas diferencias para que sea considerada en la interpretación de los resultados analíticos, especialmente en los casos de seguimiento de pacientes.

#### Bibliografía:

- Martínez Morillo E, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida Doc SEQC, 2011; 7-3.

### 350

#### ANÁLISIS COMPARATIVO DE SUERO Y PLASMA EN LA DETERMINACIÓN DE VALORES DE LDH

M. Molina Fernández-Posse<sup>1</sup>, E. Martínez González<sup>1</sup>, R. Behar Lagares<sup>2</sup>, C.M. Amor Llamas<sup>1</sup>, C. Rodríguez García<sup>1</sup>, S. Montero Perdiguero<sup>1</sup>, S. Muñoz Madrid<sup>1</sup>, P. López Benedicto<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid; <sup>2</sup>Eurofins Megalab, Madrid.

**Introducción:** La disminución de los tiempos de respuesta en el laboratorio es fundamental en situaciones de emergencia. En el caso de pacientes que acuden a consulta y/o hospital de día tras la extracción conviene reducir el tiempo de información del resultado para facilitar el manejo clínico del paciente. En algunos pacientes se extrae un tubo extra de heparina de litio que seguirá un circuito diferente para la realización de determinaciones bioquímicas por diferentes equipos simultáneamente.

**Objetivos:** Evaluación de la intercambiabilidad de los valores de Lactato Deshidrogenasa (LDH) en muestras de suero y plasma (heparina de litio).

**Material y Método:** Se cuantificaron las concentraciones en sangre y suero de LDH en 202 individuos mediante espectrofotometría de absorción con el equipo AU5800 de Beckman Coulter®.

Se midió el grado de hemólisis en suero y plasma de cada paciente para descartar interferencias, se descartaron del estudio las muestras con diferente grado de hemólisis.

La determinación de LDH se realizó mediante el método de Wacker modificado en donde la enzima LDH cataliza la reacción reversible/oxidación de lactato a piruvato (Lactato + NAD<sup>+</sup> → LDH → Piruvato + NADH + H<sup>+</sup>). La concentración de LDH se determina midiendo el aumento de absorbancia a 340 nm que es directamente proporcional al NADH producido.

Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa MEDCALC. Se realizó el estudio de la linealidad mediante el test de Cusum, el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Pearson.

#### Resultados:

Ecuación recta regresión	$y = 39,8238 + 1,0190 x$
Intercept "a" (ordenada en el origen) 95% CI	39,8238 17,0152 a 61,8958
Slope "b" (pendiente) 95% CI	1,0190 0,9583 to 1,0758
Cusum test para linealidad	No desviación significativa de la linealidad (P>0.05)
r Pearson 95% CI	0,9830 0,9776 a 0,9871

El test de linealidad de Cusum demostró que no había desviación significativa de la linealidad (P>0,05%). Los resultados obtenidos en la ecuación de la recta de regresión de Passing-Bablok indican de la existencia de un error sistemático constante pero no proporcional.

**Conclusión:** El intervalo de confianza de 95% de la ordenada en el origen A no incluye el 0 por lo que se puede deducir que existe un error sistemático constante.

El intervalo de confianza del 95% de la pendiente incluye el 1 por lo que no existe un error sistemático proporcional.

Por lo tanto debido a la existencia de un error sistemático constante pero no proporcional entre suero y plasma se concluye que ambos valores son intercambiables pero habría que ajustar los valores de referencia.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 'Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition'. CLSI document EP09-A3 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. Vol. 33, no. 11, 201.
- Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Documento de Consenso 2014. E. Prada de Medio, R. Blázquez Sánchez, C. Perich Alsina, G. Gutiérrez Bassini, D. Pineda Tenor, A.I. Álvarez Ríos, A. Salas García, J.M. Jou Turallas, MA. Cuadrado Cenual, J. Morancho Zaragoza, C. Ricós Aguilá, MJ. Cobo del Hoyo, R. Calafell Clar y FR. Bouza. AEBM, SEQC, AEFA.

351

### ANÁLISIS COMPARATIVO DEL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA OBTENIDO MEDIANTE EL EMPLEO DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS DIFERENTES EN LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA

L. Díez Aliste, C. Velando Pascual, R. Iglesias García, P. De La Fuente Alonso, C. Martínez Carretero, A. Álvarez Val, M.C. Ambrós Marigómez.

Complejo Asistencial de León, León.

**Introducción:** En individuos adultos, las guías recomiendan que la valoración de la proteinuria se realice mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en muestra de orina (ACR), preferentemente de 1ª hora. Para minimizar el efecto del grado de hidratación, la concentración de albúmina en orina siempre debe ser referida a la concentración de creatinina. El resultado del ACR se aproxima a la determinación de albúmina en orina de 24 horas, siendo éste un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC secundaria.

Las guías recomiendan realizar la estratificación de la ERC con base en el ACR. Según los valores del cociente se estable: ERC-A1: ACR<30mg/g (normal/incremento ligero), ERC-A2: ACR<30-300mg/g (incremento moderado/grave) y ERC-A3: ACR>300mg/g (incremento severo).

**Objetivo:** Comparar los valores del cociente albúmina/creatinina, obteniendo la concentración de albúmina por dos técnicas diferentes, evaluando si un cambio de método supondría una alteración clínicamente significativa.

**Material y métodos:** Se analizaron 64 muestras de orina aislada de forma simultánea distribuidas en 5 series analíticas. La albúmina fue determinada por dos técnicas diferentes: nefelometría (BNII, Siemens-Healthineers®) y espectrofotometría de absorción con verde de bromocresol (cobas@c303, Roche-Diagnostics®).

Se compararon los valores de albúmina mediante correlación de Spearman, el método de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok y el análisis de diferencias mediante el método gráfico de Bland-Altman.

Se determinaron los cocientes albúmina/creatinina en orina empleando las concentraciones de albúmina obtenidas por cada analizador y el valor de creatinina por el analizador cobas@c303. Se empleó el test no paramétrico de McNemar para evaluar si existían diferencias clínicamente significativas en los valores del cociente albúmina/creatinina obtenidos por cada analizador.

El estudio de la normalidad de las variables se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El software estadístico utilizado fue MedCalc.

**Resultados:** El test de Kolmogorov-Smirnov mostró que los resultados no se ajustaban a la normalidad ( $p < 0,0001$ ) por lo que se emplearon pruebas no paramétricas.

Resultados de la comparación de los valores de albúmina:

<b>Coefficiente de Correlación de Spearman:</b> Rho(IC95%)	0,997(0,994 a 0,998)	
<b>Passing-Bablok</b>	Ecuación	$y = -0,0973 + 0,9282x$
	Ordenada en el origen(IC95%)	-0,0973(-0,1192 a -0,0789)
	Pendiente(IC95%)	0,9282(0,9147 a 0,9500)
<b>Bland-Altman:</b> Media de las diferencias(IC95%)	-0,449(-2,157 a 1,259)	

El coeficiente Rho indica una buena correlación con una  $p < 0,001$  mientras que los IC95% tanto de la ordenada en el origen como de la pendiente no contienen el 0 ni el 1 respectivamente.

Los resultados del análisis comparativo de los cocientes albúmina/creatinina mediante el test de McNemar determinaron que no existen diferencias clínicamente significativas ( $p > 0,01$ ) entre los cocientes albúmina/creatinina obtenidos por cada analizador según los niveles clínicos de significación de 30mg/g y 300mg/g.

	ACR-cobas@c303	ACR-BNII
<b>Mediana</b>	10,50	12,50
<b>IC95%</b>	5,689-23,311	7,00-23,922
<b>Percentil-5</b>	0,99	3,05
<b>Percentil-95</b>	814,75	826,73

**Conclusiones:** Los resultados del análisis comparativo entre ambos métodos establecen que no son intercambiables. Sin embargo, no existe una variación clínicamente significativa del valor del cociente albúmina/creatinina entre analizadores. En todos los casos, los valores del cociente se situaron de manera idéntica por encima/por debajo de los valores de significación (30 y 300mg/g), por tanto, en caso de necesidad, podrían intercambiarse.

#### Bibliografía:

1. Comisión de Metrología y Sistemas analíticos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Recomendación 2020.
2. R. García-Maset et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. 2022. Nefrología, vol 42 (3), 223-362.

352

### ANÁLISIS COMPARATIVO EN LA DETERMINACIÓN ERITROPOYETINA EN LOS ANALIZADORES IMMULITE 2000 XPI, MAGLUMI 2000 Y ATELLICA IM

F. Pons Vidal, M. Ormazabal Monterrubio, M. Ortiz Espejo, N.H. Cahuana Santamaria, M.T. García Unzueta, A.R. Guerra Ruiz.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción:** La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteica producida a nivel renal, cuya función es la estimulación de la eritropoyesis en la médula ósea. Gracias a su acción se compensa la producción de glóbulos rojos en condiciones de hipoxia manteniéndose la concentración de oxígeno en sangre.

El principal uso de su cuantificación radica en la monitorización de la respuesta al tratamiento con EPO, en casos de producción insuficiente.

**Objetivos:** Evaluar la concordancia de resultados de EPO en tres analizadores quimioluminiscentes diferentes para realizar un cambio de equipo y optimizar la carga asistencial en nuestro laboratorio.

**Material y métodos:** Entre febrero y marzo de 2023 se analizaron 87 muestras de suero, procedentes de la carga asistencial, representativas del rango de medición.

El equipo actualmente usado en nuestro laboratorio es el IMMULITE 2000 Xpi (Siemens Healthineers) y se estudió la posible transferibilidad con ATELLICA IM (Siemens Healthineers) y MAGLUMI 2000 (Snibe Diagnostics).

El estudio estadístico se ha realizado en base a los documentos “Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida” de la SEQC y “Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio” de la AEBM.

La comparación de métodos se realizó mediante el análisis de regresión de Passing-Bablok, la diferencia de medias Bland-Altman y el coeficiente de correlación de Pearson con el programa MedCal.

**Resultados:**

		ANALIZADORES COMPARADOS	
		IMMULITE 2000 XPI vs ATELLICA IM	IMMULITE 2000 XPI vs MAGLUMI 2000
Passing and Bablok regression	Intercepción IC 95% (diferencias sistemáticas, constante, 0)	0.8629 (-0.0638 to 2.0595)	
	Pendiente IC 95% (diferencias proporcionales, 1)	0.9533 (0.8859 to 1.0054)	
Bland – Altman	IC 95% diferencia de medias, 0	-0.3407 (-1.7022 to 1.0209)	-2.9697 (-7.7794 to 1.8601)
Coefficiente de Correlación r	IC 95%	0.9839 (0.9757 to 0.9894)	0.8371 (0.7425 to 0.8989)

Entre los equipos Maglumi 2000 y Immulite 200 Xpi, aunque no hay diferencias en las medias, el coeficiente de correlación nos lleva a considerar una mala concordancia.

**Conclusiones:** Los resultados estadísticos de Atellica IM confirman la ausencia de sesgo, indicándonos que si son comparables e intercambiables con el analizador de referencia. Concluimos que el analizador Maglumi 2000 no es intercambiable con el IMMULITE 2000 Xpi.

**Bibliografía:**

- Schoener B, Borger J. Erythropoietin Stimulating Agents. [Updated 2023 Mar 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536997/>
- Owen, W. E., & Roberts, W. L. (2004). Performance characteristics of the IMMUNLITE 2000 erythropoietin assay. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 340(1-2), 213–217. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.11.005>

**353**

**ANÁLISIS DE ESTABILIDAD A LAS 96 HORAS DE ALBÚMINA, PROTEÍNAS Y CREATININA EN ORINA**

N. Mamani Benitez, M. Rodeiro Varela, P. Nogueira Méndez, M. Suarez Santamaría, S.A. Lojo Rocamonde, L. Vega Laso, F.J. Fraiz Alvarez, R. Sertal Parceró.

*Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.*

**Introducción:** Las proteínas en orina presentan una eliminación variable a lo largo del día; por ello se ha considerado clásicamente la proteinuria de 24 horas como el método de referencia para su cuantificación. Ante la dificultad de la recogida de la muestra, han sido desarrollados los cocientes proteína/creatinina y microalbumina/creatinina en orina esporádica como indicadores de la estimación de la función renal. Las determinaciones en orina presentan una elevada variabilidad debido a los múltiples problemas preanalíticos, tanto durante la recogida por parte del paciente como los relacionados con la estabilidad de los analitos en orina.

**Objetivo:** El propósito del presente estudio es analizar los efectos de la conservación a 4°C en la concentración de albúmina, proteínas y creatinina en muestras de orina tras un periodo de almacenamiento de 96 horas.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo observacional realizado durante cinco días en el mes de abril de 2023. Se recogieron un total de 52 muestras de orina, tanto orina emitida a primera hora de la mañana, en su porción media, como orinas de 24h. Las muestras se analizaron en el día de su recogida, posteriormente se preservaron de luz y se conservaron a 4°C, reanalizándose a los 4 días. La determinación de albuminuria fue realizada por el método turbidimétrico basado en la formación de inmunocomplejos, las proteínas y creatinina por métodos colorimétricos, rojo de pirogalol y Jaffé cinético, respectivamente. Todas estas determinaciones fueron realizadas en el analizador Beckman- Coulter AU 5800. Para el análisis comparativo (MedCalc 22.001) se recurrió a la regresión de Passing-Bablok y al diagrama de Bland-Altman.

**Resultados:**

Albúmina vs. Albúmina+96h	Proteínas vs. Proteínas+96h	Creatinina vs. Creatinina+96h
N= 28	N=51	N=52
Regresión Passing-Bablok Y= -0,4870 + 1,0217x	Regresión Passing-Bablok Y= 0,000 + 1,000x	Regresión Passing-Bablok Y= -0,9531 + 1,0156x
IC95% ordenada origen (-1,6811 – 0,7085)	IC95% ordenada origen (-0,0009 – 0,0030)	IC95% ordenada origen (-2,8780 – 0,000)
IC95% pendiente: (1,0107 – 1,0543)	IC95% pendiente: ( 0,9815 – 1,0085 )	IC95% pendiente: (1,0000 – 1,0366 )
Coefficiente de correlación Spearman (IC95%):0,9977 (0,9950 – 0,9989)	Coefficiente de correlación Spearman (IC95%): 0,9988 (0,9978 – 0,9993 )	Coefficiente de correlación Spearman (IC95%): 0,9971 (0,9949 – 0,9983)
Diagrama de Bland-Altman Diferencia: 1,3	Diagrama de Bland-Altman Diferencia: -0,01	Diagrama de Bland-Altman Diferencia: 1,7

Para la determinación de proteinuria y creatininuria, los intervalos de confianza de pendientes y ordenadas en el origen incluyen los valores 1 y 0, por lo que podemos considerar que las concentraciones obtenidas no son

significativamente diferentes en nuestras condiciones de trabajo.

**Conclusiones:** En base a los resultados obtenidos, podemos considerar que ese lapso de tiempo en la cuantificación de dichos parámetros no afecta a la fiabilidad de los mismos.

**Bibliografía:**

1. Martínez Morillo E, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida Doc La SEQC. 2011; 7-3

### 354

#### COMPARACIÓN DE 2 MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LITIO EN SUERO

S. Yáñez Soria, J. Clofent Torrentó, F. Gómez Porras, S. Casals Rabassa, I. Valle T-Figueras, A. Ruiz Ripa.

*Consorti Sanitari del Maresme, Mataró.*

**Introducción:** La determinación de litio en suero es de utilidad en el seguimiento del tratamiento con litio como antipsicótico en pacientes con trastorno bipolar. Es importante realizar un adecuado seguimiento ya que el margen terapéutico del litio es estrecho (0,6-1,2 mmol/L) y unos niveles elevados (>1,5 mmol/L) pueden producir toxicidad.

**Objetivo:** Comparar 2 métodos analíticos (colorimetría vs potenciometría directa) para comprobar la intercambiabilidad de resultados en el seguimiento de los tratamientos con litio.

**Material y métodos:** Se compararon 31 muestras de pacientes y 1 de control externo durante febrero de 2023 mediante los equipos: Cobas Integra 400plus (potenciometría directa) y Cobas 6000 (colorimetría) ambos de Roche. El rango de concentración estudiado fue de 0,13 a 2,05 mmol/L, que se encuentra dentro del rango de linealidad de ambos métodos. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante regresión lineal y cálculo de *t* de *student*.

**Resultados:** Se obtuvo una relación lineal entre los datos comparados. Ecuación de la recta de regresión:  $y = 0,9535x + 8E-05$  y coeficiente de correlación: 0,996.

Se obtuvo una *t* de *student* de 5,8 (*t* 95% N=32-1: 1,6955), lo que reflejó unos resultados un 4,1% más bajos por colorimetría.

**Conclusiones:** Se demuestra una relación lineal entre ambos métodos. Por colorimetría se obtienen resultados un 4,1% más bajos, sin embargo, dado que esta diferencia no tiene significación clínica ni repercusión en el seguimiento del tratamiento con litio, los resultados se consideran intercambiables.

**Bibliografía:**

- Ng F et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009; 11: 559–595.
- Burguera V et al. Epidemiología, características clínicas y tratamiento de la intoxicación aguda por litio. *Emergencias* 2017;29:46-48

### 355

#### COMPARACIÓN DE DIFERENTES MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE GLUCOSA Y ELECTROLITOS

C. Martínez-Bravo, X. Tejedor-Ganduxe, Y. Díaz-Martínez, M.T. García-Fernández, M. López-Rourith.

*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.*

**Introducción:** GEM Premier4000 (Werfen) es un sistema de Point of Care Testing (POCT) que además de proporcionar resultados para las magnitudes utilizadas para valorar el equilibrio ácido-base, ofrece de forma simultánea mediciones de electrolitos por potenciometría directa y algunos metabolitos como la glucosa por amperometría. Este tipo de tecnología, en entornos de cuidados intensivos, o en departamentos como el servicio de urgencias, puede ayudar a tomar decisiones clínicas rápidas en pacientes en los que no se puede demorar el tiempo de respuesta. Por su parte el analizador AU5800 (Beckman Coulter) es un instrumento modular de bioquímica que realiza, entre otras determinaciones, la cuantificación de iones por potenciometría indirecta y la cuantificación de la glucosa por el método de hexoquinasa.

**Objetivo:** Con el objetivo de evaluar la comparabilidad de los resultados proporcionados por estas metodologías diferentes, para la glucosa y los electrolitos sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>), Cloro (Cl<sup>-</sup>), se compararon los resultados obtenidos para estas magnitudes en el GEM 4000 y en el AU5800.

**Materiales y métodos:** Se tomaron 55 muestras de sangre total heparinizada que llegaron al Laboratorio de Urgencias con solicitud de gasometría. Se procesaron las muestras de sangre venosa total en el GEM 4000 y a continuación se centrifugaron para separar las fracciones plasmáticas y procesarlas por el AU5800. Se utilizó el estudio de regresión de Passing Bablok para evaluar la relación entre dos métodos diferentes de cuantificación para determinar iones y glucosa. El coeficiente de correlación de Pearson fue calculado para valorar el grado de asociación lineal entre los dos métodos. El análisis de Bland-Altman se utilizó para evaluar el grado de concordancia entre variables.

**Resultados:**

Glucosa (r=0.99)

- PassingBablok Regression Line ( $Y = A + B \cdot X$ ):  $A = .3636364$  (95% CI: 5.071429 to 9.5)  $B = 1.090909$  (95% CI: 1 to 1.142857)
- BlandAltman Interval of Agreement: Mean of YX = 10.32143 (95% CI: 5.057425 to 25.70028)

Sodio (r=0.8)

- PassingBablok Regression Line ( $Y = A + B \cdot X$ ):  $A = 2.476191$  (95% CI: 25.82692 to 28.19231)  $B = .952381$  (95% CI: .7692308 to 1.153846)
- BlandAltman Interval of Agreement: Mean of Y-X = -4.325 (95% CI: -8.611618 to .038382)

Potasio (r=0.97)

- PassingBablok Regression Line ( $Y = A + B \cdot X$ ):  $A = -.4666667$  (95% CI: .82 to 0)  $B = 1.111111$  (95% CI: 1 to 1.2)
- BlandAltman Interval of Agreement: Mean of Y-X = -.0267857 (95% CI: -.2975706 to .2439992)

Cloro (r=0.94)

- PassingBablok Regression Line ( $Y = A + B \cdot X$ ):  $A = -6.418919$  (95% CI: 19.77273 to 5.290323)  $B = 1.081081$  (95% CI: .9677419 to 1.212121)
- BlandAltman Interval of Agreement: Mean of Y-X =

1.964286 (95% CI: -.5740354 to 4.502607)

**Conclusiones:** GEM4000 mostró una buena correlación con el AU5800, mostrando, en el rango analítico estudiado, una adecuada intercambiabilidad de los resultados, lo que permite asegurar que estos equipos de POCT ofrecen resultados comparables a los obtenidos con la instrumentación utilizada de forma habitual en nuestro laboratorio.

#### Bibliografía:

- Pum J. A practical guide to validation and verification of analytical methods in the clinical laboratory. *Adv Clin Chem.* 90, 2019, 215-281.

### 356

#### COMPARACIÓN DE DOS ANALIZADORES PARA LA REALIZACIÓN DEL SISTEMÁTICO DE ORINA

N.L. Hernández Martínez, S. Martín Garrido, V. Boticario Calvo, R. Jáñez Carrera, M.E. Calle Terrón, M.I. Jiménez Fernández, T. Madero Jiménez, A. Irusta García.

*Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.*

**Introducción:** El análisis del sistemático de orina por tira reactiva consiste en una medición semicuantitativa mediante fometría de reflectancia.

Los principales parámetros medidos son: pH, densidad, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, urobilinógeno, bilirrubina, nitritos, hemoglobina y leucocitos.

**Objetivos:** Comparar los resultados del sistemático de orina obtenidos en AutionMax con tiras Uriflet S 9UB frente a los obtenidos en UNAMAX con LABUSTICKS 11F para valorar si son intercambiables.

**Material y métodos:** Se procesan de forma paralela en ambos equipos 227 muestras de orina.

Las variables densidad y pH tienen una escala de medición cuantitativa.

La intensidad de relación evalúa mediante la prueba de correlación de Spearman.

Nitritos: variable categórica dicotómica (positivo vs negativo).

Leucocitos, proteínas, bilirrubina, urobilinógeno, hematófies y cuerpos cetónicos son determinaciones semicuantitativas. Dado que los rangos de medición difieren entre una tira y otra, para unificar criterios se consideró como una variable categórica ordinal considerando las siguientes categorías:

Leucocitos (leu/ $\mu$ L): negativo = 0; trazas = 15-25 (+) = 1; 70-75 (+) = 2; 125-250 (+) = 3; 500 (+) = 4

Proteínas (mg/dL): negativo = 0; trazas = 15-20 (+) = 1; 30-70 (+) = 2; 100-200 (+) = 3; 250-400 (+) = 4; 500 (+) = 5

Bilirrubina (mg/dL): negativo = 0; 0.2 (+) = 1; 0.5-1 (+) = 1; 2-4 (+) = 2; 6-10 (+) = 3

Urobilinógeno (mg/dL): normal 0.2-1 = 0; 2-3 (+) = 1; 4-6 (+) = 2; 8-12 (+) = 3

Hematófies (cél/ $\mu$ L): negativo = 0; 10 (+) = 1; 20-30 (+) = 2; 60-150 (+) = 3; 200-300 (+) = 4

Cuerpos cetónicos (mg/dL): negativo = 0; 5 (+) = 1; 10-20 (+) = 2; 30-45 (+) = 3; 60-80 (+) = 4; 150 (+) = 5

Para determinar la relación se realizó la prueba de Kendall de rangos.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

#### Resultados:

pH:	r: 0.92	p < 0.001
densidad:	r: 0.986	p < 0.001

El grado de correlación para las variables pH y densidad es excelente.

Nitritos: En ambos equipos se obtuvieron 4 muestras con resultados positivos. Concordancia del 100% de los casos.

Leucocitos: Tau-b de Kendall	r: 0.67	p < 0.001
Proteínas: Tau-b de Kendall	r: 0.74	p < 0.001
Bilirrubina: Tau-b de Kendall	r: 1	p < 0.001
Urobilinógeno: Tau-b de Kendall	r: 0.73	p = 0.006
Hematófies: Tau-b de Kendall	r: 0.81	p < 0.001
Cuerpos cetónicos: Tau-b de Kendall	r: 1	p < 0.001

En todos los parámetros observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05).

Según lo descrito por Colton, correlaciones (r) de 0 a 0.25 indican correlación escasa o falta de correlación; de 0.25 a 0.50 cierto grado de correlación; de 0.50 a 0.75 relación de moderada a buena; y mayor de 0.75 muy buena o excelente.

Existe relación moderada a buena para la detección de leucocitos, proteínas y urobilinógeno, y, muy buena para la detección del resto de parámetros.

**Conclusión:** Ambos equipos son intercambiables al no existir diferencias significativas en la medición y presentar de moderada a excelente correlación.

#### Bibliografía:

- Medina Escobedo, M. Comparación entre las lecturas de las tiras de orina Combur10Test® M y Multistix® 10 SG". *Bioquímica.* 2005, vol, 30 núm. 3, pág. 76-81.

### 357

#### COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE HDL-COLESTEROL EN ATELLICA CH® (SIEMENS)

M. Cuesta Sanz, I. Del Águila Barrado, M. Marín Martínez, M. Díez Blanco, J. Vega Benjumea, A. Ferrando Muñoz, E. Donoso Navarro, F.A. Bernabeu Andreu.

*Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.*

**Introducción:** Los niveles de cHDL están inversamente relacionados con el riesgo de desarrollo y progresión de enfermedad cardiovascular. Además de su valor absoluto, también se emplea en diferentes fórmulas para el cálculo de otros parámetros de interés en el estudio del riesgo cardiovascular.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es comparar los resultados de dos métodos enzimáticos acoplados para la determinación de cHDL en los analizadores Atellica CH® (Siemens), así como analizar la intercambiabilidad de los resultados.

**Métodos:** Se seleccionaron 102 muestras de pacientes con resultado de HDLc realizado con el reactivo "D\_HDL" con valores comprendidos entre < 20 mg/dL y 177 mg/dL. Posteriormente se volvieron a analizar con el reactivo "HDLc". El análisis estadístico se realizó con el software MedCalc 18.2.1.

El método de referencia en este estudio es el denominado "D\_HDL", con un rango de ensayo comprendido entre 20 y

129 mg/dL. El nuevo método a estudiar se denomina "HDLC", con un mayor rango de ensayo, entre 5 y 200 mg/dL. Ambos métodos son determinaciones directas del cHDL, basados en la solubilización específica de las partículas HDL a través de diferentes detergentes selectivos. Posteriormente se determina el colesterol por reacción con las enzimas colesterol-esterasa y colesterol-oxidasa; y determinación del punto final mediante reacción de Trinder (peroxidasa).

**Resultados:** Los valores inferiores a 20 mg/dL obtenidos con el reactivo "D\_HDL" no se incorporaron en el estudio estadístico, pero se confirmó que las 5 muestras con este resultado obtuvieron, con el nuevo método, un valor medible por debajo de los 20 mg/dL.

Los resultados de la regresión Passing Bablok fueron los siguientes:

Recta de regresión	$y = -4,407 + 1,085x$
Ordenada en el origen	-4,407
IC 95%	-5,7 _ -2,7
Pendiente	1,085
IC 95%	1,06 _ 1,11
Test de linealidad CUSUM	$p = 0,35$ (No desviación significativa de la linealidad)

La recta de regresión muestra que ambos métodos no son comparables; existen errores sistemáticos, el valor 0 no se encuentra en Intervalo de Confianza (IC) 95% de la ordenada en el origen; así como proporcionales, el valor 1 no se encuentra en el IC 95% de la pendiente de la recta.

Además se llevó a cabo un estudio Bland-Altman de comparación de medias en el cual se confirmaron estos resultados: Diferencia medias = 1,845 (IC 95%: 1,02 – 2.66;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusiones:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los métodos "DHDL" y "HDLC" para la determinación del colesterol HDL en los analizadores Atellica CH; observándose errores sistemáticos y proporcionales.

A pesar de todo ello, las diferencias observadas no tendrían una relevancia clínica significativa puesto que la clasificación de los pacientes como "Alto riesgo" es la misma con los dos métodos, excepto en dos casos, tal y como muestra la siguiente tabla.

	D_HDL	HDLC	% concordancia
HDL <35: alto riesgo mujeres	19	18	94,74%
HDL <45: alto riesgo hombres	29	28	96,55%

Además, cabe destacar que el nuevo método es capaz de medir concentraciones más bajas de cHDL respecto al previo, aportando una mayor información y precisión en los cálculos de otros parámetros.

#### Bibliografía:

- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 2020, 111–188.

358

### COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE MEDICIÓN PARA LA TÉCNICA LIPASA PANCREÁTICA

I.M. Cámara Bravo<sup>1</sup>, P. Sánchez González<sup>2</sup>, A. Hachmaoui Ridaoui<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga;

<sup>2</sup>Hospital de Antequera, Antequera.

**Introducción:** La lipasa pancreática es una enzima que degrada los triglicéridos de la dieta en glicerol y ácidos grasos libres en presencia de sales biliares. Las determinaciones de lipasa se utilizan en el diagnóstico de enfermedades del páncreas, como pancreatitis aguda y obstrucción del conducto pancreático.

**Objetivo:** Comparar y establecer la correlación entre dos métodos de la técnica Lipasa por cambio de equipamiento en nuestro laboratorio.

**Material y método:** Se recogen 29 muestras de suero de pacientes y se procesan por el equipo de referencia (Dimension EXL, Siemens) y el equipo en estudio (Atellica CH, Siemens). Ambos emplean medición por espectrofotometría. Para comparar ambos métodos y comprobar si pueden ser intercambiables se realizó el estudio estadístico de regresión de Passing – Bablok. Para la evaluación de las diferencias medias entre los dos métodos se ha utilizado el análisis gráfico de Bland- Altman. Todos los cálculos se han realizado usando el software MedCalc versión 20.109.

**Resultados:** Los resultados del estudio se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 1- Análisis Passing- Bablok:

Ecuación de regresión: $y = 14.791086 + 0.206128 x$	
<b>Diferencias sistemáticas</b>	
Intervalo A	14.7911
95% CI	13.4894 to 16.2105
<b>Diferencias Proporcionales</b>	
Pendiente B	0.2061
95% CI	0.1974 to 0.2128
<b>Diferencias aleatorias</b>	
Desviación Estandar residual (RSD)	7.0085
± 1.96 RSD Intervalo	-13.7367 to 13.7367
<b>Test Cusum</b>	
Test de Cusum para la linealidad	No desviación significativa de la linealidad (P=0.58)
<b>Coefficiente de correlación</b>	0.995
<b>Nivel de significación</b>	P<0.0001
95% IC	0.989 to 0.998

Tabla 2 – Análisis Bland- Altman:

Arithmetic mean	106.0369%
95% Confidence interval	97.3304 to 114.7433
P (H <sub>0</sub> : Mean=0)	<0.0001
Lower limit	61.1748%
95% Confidence interval	46.1215 to 76.2281
Upper limit	150.8990%
95% Confidence interval	135.8457 to 165.9523



**Conclusión:** El valor del coeficiente de correlación es de 0.995 indicando que se puede realizar el análisis de regresión. En dicho análisis se obtiene un valor de la pendiente de 0.2061 que indica que los resultados del equipo Atellica son aproximadamente 5 veces menores que los del equipo Dimension. Dado que el intervalo de confianza de la pendiente (0.1974 to 0.2128) no incluye el valor 1, Atellica (Y) presenta un error sistemático proporcional respecto a Dimension (X). Puesto que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen (13.4894 to 16.2105) no incluye el 0, y además el valor de la pendiente es positiva (14.7911) nos indica que Atellica (Y) presenta un error sistemático constante y superior respecto a Dimension (X). Mediante el análisis de Bland-Altman podemos constatar diferencias estadísticamente significativas puesto que el intervalo de confianza de la media de las diferencias (97.3304 to 114.7433,  $P < 0.0001$ ) no incluye el 0.

Todo esto nos permite concluir que ambos métodos no son intercambiables.

#### Bibliografía:

- Clinical, Laboratory Standards Institute. Verification of comparability of patient results within one health care system. Proposed guideline. Document CLSI EP31-A-IR. Pennsylvania. 2012.
- Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement. En: Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D, editors. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. Scan J Clin Lab Invest. 1999;59,7:585.

### 359

#### COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ANDROSTENDIONA EN SUERO

C. Castillo Perez, L. Rodriguez Alonso, M. Cebrian Ballesteros, B. Torrubia Dodero.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Introducción:** La delta 4 androstendiona es una hormona esteroidea perteneciente al grupo de los andrógenos. Se produce principalmente en las glándulas suprarrenales y en las gónadas. La androstendiona es necesaria para la síntesis de la testosterona (principal hormona masculina de los testículos) y del estradiol (principal hormona femenina de ovarios y testículo).

Existen diferentes patologías que pueden elevar los niveles de androstendiona, dentro de los cuales podemos encontrar la hiperplasia suprarrenal congénita o el síndrome de ovario poliquístico. La medición de los niveles de androstendiona es muy útil para controlar que el tratamiento de estos pacientes es apropiado.

**Objetivo:** Realizar un estudio comparativo para evaluar el grado de concordancia e intercambiabilidad de los resultados de la androstendiona medidos por dos analizadores distintos.

**Material y métodos:** Se analizaron 69 muestras de suero (tubo con separador gel sin aditivo) en el analizador Immulite® 2000 de Siemens y en el Cobas® e801 de Roche (ambos analizadores utilizan como método la electroquimioluminiscencia).

Para el análisis estadístico se usó el software Analyze-it como extensión de análisis para Microsoft Excel. La

comparación de los resultados se realizó mediante la ecuación de regresión de Passing-Bablok, el análisis de medias de Bland-Altman y el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson.

**Resultados:** Los resultados se detallan en la siguiente tabla:

Passing-Bablok		Bland-Altman	Correlación de Pearson
Ordenada en el origen (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)	Diferencia de medias (IC 95%)	$r$ (IC 95%)
0,2806 (0,1767-0,3537)	0,5547 (0,4704- 0,6582)	-0,3920 (-0,58600 – -0,19805)	0,826 (0,73- 0,889)

El análisis mediante la regresión de Passing-Bablok mostró una ordenada en el origen de 0,2806 (IC 95%: 0,1767-0,3537) con una pendiente de 0,5547 (IC 95%: 0,4704-0,6582). Para determinar que no existe un error sistemático proporcional, el intervalo de confianza de la pendiente al 95% debe incluir el valor 1, mientras que para que no exista error sistemático constante la ordenada en el origen debe incluir el valor 0 en el intervalo de confianza al 95%. En nuestro análisis, no se incluyó ninguno de los dos valores en los dos intervalos de confianza estudiados.

En el análisis de medias de Bland-Altman, se observó una diferencia de  $-0,3920$ . El valor 0 no se encontró incluido dentro del intervalo de confianza al 95%, con lo que existen diferencias en las medias, principalmente en valores a partir de 1,4 ng/mL:

Bland-Altman Androstendiona <1,4 ng/mL	Bland-Altman Androstendiona >1,4 ng/mL
Diferencia de medias (IC 95%)	Diferencia de medias (IC 95%)
0,0491 (-0,0824- 0,18053)	-1,0802 (-1,40287 – -0,75750)

En los valores inferiores a 1,4 ng/mL, el intervalo al 95% incluyó el valor 0, con lo que no existen diferencias. Sin embargo, en valores superiores a 1,4 ng/mL si se observaron diferencias.

Se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,826.

**Conclusiones:** Los dos métodos no son intercambiables debido a que existen diferencias constantes y proporcionales. Sería necesario la realización de una comparación con un método de referencia, como el LC-MS/MS.

#### Bibliografía:

- Sociedad Española de Medicina de Laboratorio Comité Científico. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. "Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida Recomendación (2020)". Documentos de la SEQCML. 2021. pp 17-23.

### 360

#### COMPARACIÓN DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE DOS INSTRUMENTOS DE CRIBADO DE INFECCIÓN URINARIA

E. Martín Torres<sup>1</sup>, E. Valera Núñez<sup>1</sup>, M. De Juan Asperilla<sup>1</sup>, P. Picazo Perea<sup>2</sup>, D. Melguizo Melguizo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario, Toledo; <sup>2</sup>Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

**Introducción:** El sedimento urinario constituye una prueba de laboratorio fundamental en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario (ITU). Como método de cribado, requiere elevada sensibilidad y alto valor predictivo negativo. El urocultivo es el patrón de oro en el diagnóstico de ITU, ya que permite aislar los microorganismos y estudiar su sensibilidad. Una correcta interpretación del sedimento posibilita reducir los urocultivos solicitados, limitando el uso innecesario de antibióticos. En junio de 2022 se cambió el analizador de sedimentos urinarios IQ200 (Beckman Coulter) por Sedimax (Menarini).

**Objetivo:** Comparar los parámetros de validez diagnóstica de dos pruebas de cribado de ITU tras el cambio de analizador.

**Material y métodos:** Se exportaron del sistema de información de laboratorio las peticiones con sistemático de orina y urocultivo desde agosto a diciembre de 2021 analizadas en IQ200, y el mismo periodo de 2022, con el analizador Sedimax. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de ambos instrumentos en comparación con el gold estándar. Se consideraron positivos los sedimentos con >5-10 leucocitos/campo y presencia de bacterias (>50/HPF) y los urocultivos con >10<sup>5</sup> CFU/mL. Los urocultivos con más de dos patógenos se valoraron como contaminados.

**Resultados:** Las tablas 1 y 2 muestran los resultados de comparación de IQ200 y Sedimax, respectivamente, con el urocultivo.

TABLA 1 (2021)		UROCULTIVO		TOTAL
		POSITIVO	NEGATIVO	
SEDIMENTO URINARIO IQ200	POSITIVO	2043	805	2848
	NEGATIVO	985	12695	13680
TOTAL		3028	13500	16528

La media de edad de los pacientes en 2021 fue de 56 años, siendo un 67% mujeres.

TABLA 2 (2022)		UROCULTIVO		TOTAL
		POSITIVO	NEGATIVO	
SEDIMENTO URINARIO SEDIMax	POSITIVO	2567	1644	4211
	NEGATIVO	785	13971	14756
TOTAL		3352	15615	18967

Del total de pacientes de 2022, con una media de edad de 56 años, un 65% eran mujeres.

En la tabla 3 se observan los valores de validez diagnóstica de ambos instrumentos.

TABLA 3	S	E	VPN	VPP
IQ200	67.5	94	92.8	71.7
SEDIMax	76.6	89.5	94.7	61

**Conclusión:** Los resultados muestran una baja S en comparación con otros estudios publicados (1-3). Además, no cumplen los objetivos de S que requiere una prueba de screening (95%), según lo referido en la Guía Europea de Uroanálisis. La E obtenida en ambos analizadores, se asemeja al 90% indicado en estas guías. Las principales limitaciones del análisis son: en primer lugar, se han tenido en cuenta pacientes hospitalizados y no hospitalizados;

en segundo lugar, no se ha evaluado el número de células epiteliales escamosas en el sedimento, siendo un número superior a 30 células/ $\mu$ L indicativo de contaminación vaginal o perineal; y, por último, no se conoce la sintomatología ni la toma de antibiótico previo reciente. Estas limitaciones podrían explicar los resultados de S hallados. Ambos analizadores presentan una validez diagnóstica similar, pero es necesario establecer puntos de corte en el nuevo analizador, SEDIMax, en base a curvas ROC, que garanticen una adecuada S y VPN como prueba de screening, a expensas de una ligera disminución de la E, para establecer protocolos consensuados con clínicos y microbiólogos.

#### Bibliografía:

1. Chambliss AB, Mason HM, Van TT. Correlation of chemical urinalysis to microscopic urinalysis and urine culture: implications for reflex urinalysis workflows. *J Appl Lab Med.* 2020;5(4):724-731.
2. Tessari A, Osti N, Scarin M. Screening of presumptive urinary tract infections by the automated urine sediment analyser sediMAX. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53: S1503-S1508.
3. Martínez MHM, Bottini PV, Levy CE, et al. UriSed as a screening tool for presumptive diagnosis of urinary tract infection. *Clinic Chimica Acta.* 2013; 425:77-79.

### 361

#### COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS BÜHLMANN QUANTUM BLUE FCAL EXTENDED Y BÜHLMANN FCAL TURBO PARA CALPROTECTINA FECAL

N. Fañanás Rodríguez, L. Martínez Pons, A.M. Villalba Calatayud, M. Téllez Marquès, A.J. Fernández Granja, A.E. Pons Triay, I. Sánchez Jiménez, A. Anguera Hidalgo.

*Hospital Mateu Orfila, Maó.*

**Introducción:** La calprotectina es una proteína de fase aguda situada en el citosol de los neutrófilos y monocitos, que está implicada en la respuesta inmune innata como inductora de quimiotaxis. En el laboratorio clínico, su determinación se realiza generalmente en heces como biomarcador de presencia de granulocitos implicados en procesos inflamatorios del tracto gastrointestinal.

El aumento de calprotectina fecal (fcal) es significativo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) orgánica, por lo que está considerada como un buen marcador para la evaluación inicial, el seguimiento de la actividad y la predicción de recaídas de esta enfermedad. Los numerosos estudios que acreditan el buen rendimiento de la fcal como marcador clave en la EII han fomentado el desarrollo de diferentes ensayos comerciales para su determinación.

**Objetivos:** Comparar los métodos de análisis BÜHLMANN Quantum Blue fCAL extended® y BÜHLMANN fCAL® turbo para la determinación de fcal.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 100 muestras de heces mediante el ensayo cuantitativo de flujo lateral basado en la determinación selectiva del antígeno calprotectina por inmunoanálisis tipo sándwich (BÜHLMANN Quantum Blue fCAL extended®). En paralelo, se analizaron todas las muestras con inmunoensayo turbidimétrico (BÜHLMANN fCAL® turbo) en analizador Optilite. Se utilizaron los extractores fecales CALEX®Cap para todas las muestras. Finalmente, se compararon los resultados con los programas

estadísticos SSPS 20, MedCalc y Excel.

**Resultados:** El coeficiente de correlación de Pearson resultó 0.952 (IC 95%, 0.926-0.976).

La regresión lineal de Passing-Bablok mostró una pendiente de 1.2950 (IC 95%, 1.1698-1.4468), una ordenada en el origen de - 0.1150 (IC 95%, -8.3617-9.9783), con una ecuación:  $y = 0.089 + 0.772 x$ .

Se clasificaron los resultados en función de los umbrales clínicos para diferenciar entre EII orgánica y funcional como leve (<80 µg/g), moderado (80-160 µg/g) o grave (>160 µg/g) y se realizó un análisis de concordancia Kappa de Cohen con resultado índice Kappa de 0.681 (IC 95%, 0.555-0.792).

fCAL® turbo	Quantum Blue			
	Grave	Leve	Normal	
Grave	31	11	0	42 (42.0 %)
Leve	0	7	9	16 (16.0 %)
Normal	0	0	42	42 (42.0 %)
	31 (31.0 %)	18 (18.0 %)	51 (51.0 %)	100

**Conclusión:** Los análisis estadísticos mostraron una fuerte correlación entre ambos métodos de ensayo ( $r=0.952$ ). También el estudio Kappa de Cohen reflejó una buena concordancia entre los resultados obtenidos ( $kappa=0.681$ ). En cuanto al diagrama de dispersión, se observó mayor dispersión entre los valores más altos, probablemente debido a las diferencias en el rango de ensayo de cada método. El análisis de regresión lineal indicó que no hay diferencias sistemáticas pero existen diferencias proporcionales. Sería necesario ampliar el estudio aumentando el número de muestras para confirmar las diferencias obtenidas.

#### Bibliografía:

- Guardiola J. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol & Hepatol.* 2018;41(8):514529.
- Pavlidis P. *Diagnostic accuracy and clinical applications of faecal calprotectin in adults patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care.* *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48:104854.

## 362

### COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS DE CEDIA E INHIBICIÓN DE LA ENZIMA IMPDH EN LA MONITORIZACIÓN DE ÁCIDO MICO FENÓLICO

M. Kassih Ibrahim, Á. Cabrera Argany, T. Hernández Lemes, J. Paco Ferreira, N. Andrés Miguel, C. Tapia Artilles, E. Juárez López, A. Hoppe.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

**Introducción:** El Laboratorio Clínico desempeña un papel fundamental en la monitorización de los fármacos, ya que se encarga de determinar las concentraciones séricas de los mismos. Uno de los fármacos monitorizados habitualmente en la práctica clínica es el Ácido Mico fenólico (MPA), inmunosupresor indicado en la profilaxis del rechazo agudo de trasplante renal o cardíaco. Aunque existen

varios ensayos comercializados para su determinación, los resultados obtenidos por los mismos no suelen ser intercambiables, lo que puede suponer un factor crítico en el seguimiento de los pacientes. Por lo tanto, ante cualquier cambio en la técnica de medición de MPA, el laboratorio debe estudiar las posibles implicaciones y proporcionar a los clínicos la mayor información posible para la correcta interpretación de los resultados obtenidos con la nueva técnica.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es evaluar la diferencia de los resultados de MPA obtenidos por el método CEDIA (*cloned enzyme donor immunoassay*) de ThermoFisher® y el método de inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) de Roche Diagnostics®.

**Material y método:** Se seleccionaron 44 muestras de suero de pacientes en tratamiento con MPA a las que se determinó la concentración del fármaco, tanto por el método de CEDIA en la plataforma Indiko de ThermoFisher®, como por el método de inhibición de la enzima IMPDH de Roche Diagnostics®.

En el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa MedCalc versión 17.5 para calcular coeficiente de correlación de Pearson, la ecuación de regresión (siguiendo el modelo de Passing-Bablok) y la gráfica de Bland-Altman.

**Resultados:** Se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,9443 ( $p<0,0001$ ) con un intervalo de confianza del 95% (IC<sub>95</sub>) de 0,8997 a 0,9694, indicando alta correlación lineal entre las dos técnicas.

Siguiendo el modelo de Passing-Bablok, se obtuvo la siguiente ecuación de regresión:  $Y = 0,09 + 1,0X$ . El IC<sub>95</sub> para la ordenada en el origen fue de -0,1397 a 0,3021. Al incluir el valor cero descarta la existencia de diferencias sistemáticas entre ambas técnicas. La pendiente es 1.0 (IC<sub>95</sub> = 0,8753-1,1228) por lo que podemos afirmar que no existen diferencias proporcionales.

En la gráfica de Bland-Altman, vemos que el 100% de las diferencias entran dentro de los límites de concordancia, con una media de diferencias de -0,03 µg/mL.

**Conclusión:** Los datos estadísticos muestran muy buena correlación entre ambas técnicas. Sin embargo, debemos tener presente que se pueden dar casos de diferencias importantes debido a la reactividad variable frente a los metabolitos del MPA<sup>[1]</sup>. Además, en la gráfica de Bland-Altman, aunque las diferencias más altas son de 0,6 a 0,7 µg/mL, se observa que se pueden dar a bajas concentraciones, lo que supondría una diferencia relevante en esos casos.

Por tanto, a pesar de la buena correlación obtenida, es importante que el laboratorio comunique el cambio de técnica en su informe clínico. Así, garantiza la correcta valoración de los resultados obtenidos y mejora el seguimiento de los pacientes tratados.

#### Bibliografía:

- Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, Marquet P, Molinaro M, Noceti O, Pattanaik S, Pawinski T, Seger C, Shipkova M, Swen JJ, van Gelder T, Venkataramanan R, Wieland E, Woillard JB, Zwart TC, Barten MJ, Budde K, Dieterlen MT, Elens L, Haufroid V, Masuda S, Millan O, Mizuno T, Moes DJAR, Oellerich M, Picard N, Salzmann L, Tönshoff B, van Schaik RHN, Vethe NT, Vinks AA, Wallemacq P, Åsberg A, Langman LJ. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2021 Apr 1;43(2):150-200.

363

### COMPARACIÓN DE MÉTODO DEL INMUNOENSAYO DE IGFBP-3 ENTRE IMMULITE 2000 Y MAGLUMI 800

I. Del Águila Barrado, M. Marín Martínez, J. Vega Benjumea, M. Díez Blanco, A. Ferrando Muñoz, M. Cuesta Sanz, M.E. Donoso Navarro, F.A. Bernabeu Andreu.

*Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.*

**Introducción:** Los factores de crecimiento insulinoideos IGF-I e IGF-II son una familia de péptidos que regulan el crecimiento de la célula y cuyas acciones están mediadas por su unión a proteínas transportadoras. Se han descrito 6 proteínas transportadoras (IGFBP-1 hasta IGFBP-6). La mayoritaria es la IGFBP-3. Aproximadamente un 95% de IGF-I y IGF-II se unen a IGFBP-3, lo que convierte a esta proteína en el mayor transportador de los factores de crecimiento insulinoideos en circulación<sup>1</sup>. La función de la proteína transportadora es alargar la vida media de los factores de crecimiento en circulación hasta varias horas<sup>2</sup>.

La IGFBP-3 se utiliza como factor en la evaluación de los trastornos del crecimiento del crecimiento. Es dependiente de la hormona del crecimiento (GH) y, por lo tanto, es útil en la evaluación de la secreción de la GH.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es comparar los valores de IGFBP-3 de una serie de pacientes medidos en dos analizadores diferentes: Immulite 2000 y Maglumi 800.

**Material y Método:** 68 valores de IGFBP-3 de pacientes de atención especializada fueron extraídos del programa de gestión de laboratorio Servolab y fueron analizados estadísticamente con MedCalc 18.2.1.

**Resultados:** La regresión de Passing-Bablok evidencia la presencia de errores que hace que los métodos no sean intercambiables. El intervalo de confianza al 95 % de la intersección contiene el valor 0 (-0,692 a 0,194) lo que excluye los errores sistemáticos. Sin embargo, el intervalo de confianza al 95% de la pendiente no contiene el valor 1 (1,091 a 1,335), lo que revela la presencia de errores proporcionales. El coeficiente de correlación de Pearson no es muy alto ( $r = 0,926$ ) lo que demuestra un ajuste lineal aceptable.

El gráfico de Bland-Altman revela la relación de errores proporcionales entre ambos métodos ya que la diferencia entre ellos, genera una línea con pendiente. El estudio de Bland-Altman como diferencias y el de diferencias como % tienen  $p < 0,05$  y sus intervalos de confianza al 95 % no contienen al 0, por lo que ambos métodos presentan diferencias significativas y no son intercambiables entre sí.

**Conclusión:** Los inmunoensayos de Immulite 2000 y Maglumi 800 para la IGFBP-3 presentan diferencias significativas tanto por estudios de regresión Passing-Bablok como por estudios gráficos de diferencias Bland-Altman. Por esta razón cada método tiene que ser evaluado con sus propios valores de referencia y no son equivalentes. El cambio de método debe consensuarse y comunicarse a los clínicos por las posibles consecuencias y posterior impacto terapéutico sobre el paciente.

#### Bibliografía:

1. Rechler MM. Insulin-like growth factor binding proteins. *Vitam Horm* 1993;47:1-114.
2. Singh P. Insulin-like growth factor system in growth, development and carcinogenesis. *J Clin Ligand Assay* 2000;23:214-32.

364

### COMPARACIÓN DE MÉTODO DEL INMUNOENSAYO DE IGF-I ENTRE IMMULITE 2000 Y LIAISON XL

I. Del Águila Barrado, M. Marín Martínez, M. Díez Blanco, J. Vega Benjumea, M. Cuesta Sanz, A. Ferrando Muñoz, M.E. Donoso Navarro, F.A. Bernabeu Andreu.

*Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.*

**Introducción:** El factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I) es un polipéptido estructuralmente homólogo a la insulina que regula los efectos de la hormona del crecimiento (GH). Ambas hormonas, promueven el crecimiento de huesos y tejidos<sup>1</sup>. Además, IGF-I tiene otras funciones no relacionadas con el crecimiento, como son el metabolismo de glucosa y lípidos.

En los seres humanos, los niveles de IGF-I son prácticamente indetectables en el momento del nacimiento, se elevan de manera gradual durante la infancia, llegan al máximo en la mitad de la adolescencia hasta aproximadamente los 40 años de edad y después se reducen de manera gradual<sup>2</sup>.

En el diagnóstico de los desórdenes del crecimiento, las mediciones IGF-I son de utilidad como indicador de la secreción de GH. Un valor bajo de IGF-I implica una deficiencia de GH y requiere una prueba adicional para determinar si la secreción de GH es anormal. La medición de IGF-I también es útil para evaluar el cambio del estado nutricional.

**Objetivos:** El fin de este estudio es comparar los valores de IGF-I de una serie de pacientes medidos por dos inmunoensayos distintos: Liaison XL e Immulite 2000.

**Material y Método:** Se analizaron 87 valores de IGF-I de pacientes de atención especializada, los cuales fueron obtenidos del software de Servolab. El estudio estadístico se hizo con MedCalc 18.2.1.

**Resultados:** La regresión de Passing-Bablok reveló que ambos métodos no son intercambiables por la presencia de errores proporcionales. El intervalo de confianza al 95 % de la intersección contiene el valor 0 (-2,398 a 8,772) lo que excluye la presencia de errores sistemáticos. Sin embargo, el intervalo de confianza al 95% de la pendiente no contiene el valor 1 (0,688 a 0,760) lo que evidencia que haya errores proporcionales. El coeficiente de correlación de Pearson es  $r = 0,971$  lo que indica un buen ajuste lineal.

El gráfico de Bland-Altman refuerza la hipótesis de que se den errores proporcionales entre ambos métodos ya que la diferencia entre ellos, genera una recta con pendiente. El gráfico de Bland-Altman como diferencias y el de diferencias como porcentajes presentan una  $p < 0,05$  y sus intervalos de confianza al 95 % no contienen al 0, por lo que ambos métodos no son comparables entre sí al mostrar diferencias significativas.

**Conclusión:** Los inmunoensayos de los analizadores Immulite 2000 (Siemens) y Liaison XL (Diasorin) para el factor de crecimiento insulinoide tipo I presentan diferencias significativas tanto por estudios gráficos de diferencias Bland-Altman como por estudios de regresión Passing-Bablok. Como consecuencia, estos métodos no son intercambiables y cada uno tiene que ser empleado con sus propios valores de referencia. El cambio de método debe realizarse previa comunicación al equipo médico por las potenciales consecuencias clínicas sobre el paciente.

#### Bibliografía:

1. Lee PD, Rosenfeld RG. Clinical utility of insulin-like growth factor assays. *Pediatrician* 1987; 14:154-61.
2. Hall K, Enberg G, Ritzen M, et al. Somatomedin A levels in serum from healthy children and from children with growth hormone deficiency or delayed puberty. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 94:155-65.

## 365

**COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE AST Y ALT ENTRE COBAS 6000, COBAS PRO Y COBAS PURE**

P. García Hernández, A. Cortés Giménez-Coral, S. Fernández Cueto, S. Carrera Quiroga, M. Valle García, S. Avanzas Fernández, J.A. González Sánchez, M.B. Álvarez Muñoz.

*Fundación Hospital de Jove, Gijón.*

**Introducción:** En nuestro centro se procedió a sustituir dos analizadores Cobas 6000® (Roche diagnostics) por un analizador Cobas Pro® y un analizador Cobas Pure®. Dicho cambio no suponía un cambio en fundamentos metodológicos, ni en la formulación de los reactivos, a excepción de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST).

Para ambas técnicas, Roche introdujo la adición de fosfato de piridoxal al ensayo, que actúa como coenzima en la reacción de transaminación, garantizando la activación enzimática completa. De esta forma se previenen resultados de concentraciones falsamente bajas en muestras de pacientes con insuficiente fosfato de piridoxal endógeno (deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>).

**Objetivos:** Evaluar la correlación de los resultados obtenidos para AST y ALT en tres equipos del mismo fabricante (Roche Diagnostics), en los módulos c de los analizadores Cobas 6000®, Cobas Pro® y Cobas Pure®.

**Material y Métodos:** Se analizaron un total de 143 muestras de suero con valores de ALT y AST distribuidos a lo largo del rango de normalidad definido por el laboratorio (5- 72 U/L para la ALT y 5-40 U/L para la AST). Se realizaron comparaciones dos a dos entre los analizadores: Cobas 6000® con Cobas Pro®; y Cobas 6000® con Cobas Pure®. El análisis se realizó el análisis de forma prospectiva, procesando las muestras de forma inmediata entre las dos parejas de analizadores, en tandas analíticas durante 3 días consecutivos.

El análisis de datos se realizó mediante análisis de regresión Passing-Bablok con el programa estadístico Medcalc. Así mismo se evaluó la concordancia de los datos mediante análisis de diferencias de Bland-Altman.

**Resultados:** En la tabla se recogen los resultados del estudio. Las ordenadas en el origen (intercept a) demostraron que en todas las comparaciones no existían diferencias proporcionales al incluir el intervalo de confianza 95% el valor 0.

Por su parte, el estudio de la pendiente (slope b) no mostró diferencias proporcionales para la AST, pero sí en los estudios de comparación de ALT, al no incluirse el valor 1 en el intervalo de confianza 95%.

Comparación	n	Ordenada en el origen (95% CI)	Pendiente (95% CI)
AST 6000 – AST pro	42	0,622 (-1,000 a 1,7000)	1,099 (1,000 a 1,190)
ALT 6000 – ALT pro	35	0,571 (0,000 a 1,000)	1,167 (1,125 a 1,222)
AST 6000 – AST pure	30	2,942 (-1,575 a 5,800)	1,058 (0,900 a 1,325)
ALT 6000 – ALT pure	36	-1,769 (-3,580 a 0,277)	1,316 (1,161 a 1,480)

**Conclusiones:** Aparentemente, la adición de piridoxal fosfato no tiene influencia alguna para la AST, mostrando una buena correlación entre el analizador Cobas 6000® con respecto a Cobas Pro® y Cobas Pure®, siendo por tanto posible la aceptación de la intercambiabilidad de resultados.

En cambio, para la ALT, no sucede lo mismo entre dichos analizadores con respecto al Cobas 6000®, por lo que se procedió a realizar un cambio en los valores de referencia en nuestro laboratorio y realizar la correspondiente notificación a los servicios peticionarios.

## 366

**COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE LA 17-HIDROXIPROGESTERONA**

J. García Roncero, I. González García, C. Rabanal Alvarez, I. Ruiz Artero, L. López Montoro.

*Hospital Universitario, Guadalajara.*

**Introducción:** La 17-Hidroxiprogesterona es una sustancia de la familia de los esteroides que se produce principalmente en las glándulas suprarrenales que se sitúan encima de los riñones. No es una hormona realmente ya que no posee actividad propia, sin embargo, es precursora de hormonas muy importantes, como el cortisol, la aldosterona, la testosterona y el estradiol.

Niveles elevados de esta hormona en sangre están asociados a un defecto en la enzima 21-Hidroxilasa (también llamado CYP21A2) responsable del 90% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. Enfermedad congénita que afecta a ambos sexos, y que engloba todos los trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal.

Debido a su estrecho margen terapéutico y a su importancia en la rapidez del diagnóstico, es necesario la determinación de la concentración en sangre de la 17-Hidroxiprogesterona.

**Objetivos:** Analizar la correlación de los resultados obtenidos en las determinaciones de 17-Hidroxiprogesterona por dos técnicas diferentes: RIA y ELISA. Para poder establecer si se puede hacer un uso indistinto de ambas técnicas y poder medir los valores de este analito en sangre. Actualmente, esta determinación está externalizada en nuestro hospital ya que no disponemos de un equipo de Radioinmunoensayo.

El objetivo de este estudio es demostrar si mediante inmunoquimioluminiscencia se obtienen unos resultados de 17-Hidroxiprogesterona comparables a la técnica de referencia actual y poder así implementar esta determinación en nuestro hospital.

**Material y métodos:** Se analizaron 40 muestras de suero de pacientes paralelamente por ambos métodos. Las concentraciones de 17-OHProgesterona presentes en la

muestra se determinaron por el laboratorio de referencia y externo al hospital mediante técnicas de radioinmunoensayo, y a su vez por el analizador Maglumi de SNIBE cuyo método se basa en la inmunoluminiscencia mediante técnicas de ELISA.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se sometieron a un estudio de valores aberrantes y al análisis de diferencias Bland-Altman, y se llevó a cabo un análisis comparativo mediante el método estadístico de Passing-Bablok del programa Medcalc.

El análisis estadístico reveló la ecuación  $y = 0,035 + 1,0291x$  con intervalos de confianza del 95% para la ordenada en el origen de -0,1051 a 0,1168, y para la pendiente de 0,9066 a 1,1818. Dado que el intervalo de confianza para la pendiente y la ordenada en el origen no incluyen el valor 1 y el valor 0 respectivamente, implica que existen diferencias significativas entre los resultados de los diferentes analizadores.

En la gráfica de Bland-Altman los puntos se distribuyen de forma heterogénea, observándose una mayor dispersión a concentraciones más altas.

**Conclusiones:** De los resultados obtenidos se concluye que los analizadores pertenecientes al laboratorio externo y al analizador MAGLUMI presenta diferencias significativas estadísticamente para la medida de la 17-Hidroxiprogesterona, por lo que los valores obtenidos no se correlacionan y no son comparables. El estudio realizado indicaría la necesidad de aplicar nuevos valores de referencia si se quisiera llevar a cabo la sustitución de la prueba.

#### Bibliografía:

- Álvarez Gil, N. Sanchez Perales F. Casos clínicos en Endocrinología. Rev Pediatr Aten Primaria vol.15 no.57; 2013.
- Pérez, I. Comparación de métodos. Ed Cont Lab Clin; 2016; 30:71-6.

### 367

#### COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE OSMOLALIDAD DIRECTA CON LOS CALCULADOS POR FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN

D. Martín Fernández, E. Llorente Martín, A. Guillamón Seoane, S. Sánchez Berdial, M. García Gámiz, M.M. González Estecha.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

**Introducción:** La osmolalidad es una propiedad fisico-química que, estudiada en suero/plasma, proporciona información sobre el balance hidroelectrolítico, el grado de hidratación, e incluso la relación ácido-base. Se define como la cantidad de partículas osmóticamente activas por kilogramo de solvente (Osm/Kg) guardando una relación muy estrecha con el diagnóstico y seguimiento de numerosas patologías.

Esta magnitud se puede medir en el laboratorio de forma directa. Además, se han desarrollado numerosas ecuaciones empíricas para calcular la osmolalidad sérica o plasmática basadas en factores endógenos. En condiciones normales, la osmolalidad depende principalmente de la concentración de los cinco principales solutos osmóticos, tres de los cuales son de naturaleza iónica ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ ), y dos no iónica (glucosa y urea).

**Objetivos:** El objetivo del estudio es comparar la osmolalidad obtenida de manera directa en el laboratorio con los resultados calculados mediante dos ecuaciones diferentes (una de ellas teniendo en cuenta el potasio).

**Material y Método:** Se incluyeron 397 muestras de pacientes cuya osmolalidad directa fue medida por descenso crioscópico en el analizador OM-6050 (Menarini). Adicionalmente, se emplearon los resultados obtenidos de: sodio, potasio, urea y glucosa para obtener la osmolalidad calculada mediante dos ecuaciones diferentes:  $2 \cdot \text{Na} + \text{Urea}/6 + \text{Glucosa}/18$  y  $1.86 \cdot (\text{Na} + \text{K}) + \text{Urea}/6 + \text{Glucosa}/18 + 9$ . La primera de ellas empleada en nuestro laboratorio y la segunda teniendo en cuenta los valores de potasio.

El grado de concordancia se determinó mediante el análisis de Bland-Altman y el coeficiente de correlación intraclase (CCI). El grado de asociación lineal se calculó por regresión de Passing-Bablok con el Software SPSS v26.

#### Resultados:

Regresión de Passing-Bablok			
Fórmula	a (Ordenada en el origen)	b (Pendiente)	R <sup>2</sup> (Coeficiente de Regresión)
<sup>a</sup> $(2 \cdot \text{Na} + \text{Urea}/6 + \text{Glucosa}/18)$	66.294 (IC 95%: 53.122-79.465)	0.796 (IC 95%: 0.752-0.840)	0.759
<sup>b</sup> $(1.86 \cdot (\text{Na} + \text{K}) + \text{Urea}/6 + \text{Glucosa}/18) + 9$	61.556 (IC 95%: 49.053-74.059)	0.804 (IC 95%: 0.762-0.846)	0.781

<sup>a</sup>CCI: 0.864 (IC 95%: 0.316-0.948). Excelente.

<sup>b</sup>CCI: 0.911 (IC 95%: 0.768-0.954). Excelente.

Análisis de Bland-Altman		
Método	$2 \cdot \text{Na} + \text{Urea}/6 + \text{Glucosa}/18$	$(1.86 \cdot (\text{Na} + \text{K}) + \text{Urea}/6 + \text{Glucosa}/18) + 9$
Diferencia	-5.80	-3.55
Desviación Estándar	5.683	5.382
Intervalo de Confianza diferencias (95%)	(-6.36, -5.24)	(-4.09, -3.02)

**Conclusión:** Existen diferencias de tipo constante y proporcional entre los valores obtenidos de osmolalidad de forma directa y los obtenidos con las fórmulas estudiadas aunque la concordancia es buena en ambos casos.

De las ecuaciones analizadas, aquella que pondera el potasio, proporciona unos resultados más cercanos a los valores reales obtenidos mediante medición directa en el osmómetro. Sin embargo, a efectos prácticos, es importante tener en cuenta posibles interferencias preanalíticas producidas en el suero/plasma por hemólisis, donde el potasio se puede ver alterado. A pesar de la gran variedad de ecuaciones que se han propuesto para el cálculo de la osmolalidad, la empleada en nuestro laboratorio presenta resultados fiables y rigurosos.

#### Bibliografía:

- [1] Martín-Calderón, J.L, Derivation and validation of a new formula for plasma osmolality estimation, Clinical Biochemistry, 105-106, 2022, 44-48.
- [2] Martín-Calderón, J. L, Choice of the best equation

for plasma osmolality calculation: Comparison of fourteen formulae, *Clinical Biochemistry*, 48 (7-8), 2015, 529-533.

368

### COMPARACIÓN DE TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS DE LA SUBUNIDAD B LIBRE DE LA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA Y LA PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO

A. Barranco Almohalla, I. González García, J. García Roncero, G. Calero Rodríguez.

*Hospital Universitario, Guadalajara.*

**Introducción:** El screening prenatal consiste en la identificación durante el primer trimestre de embarazo (semanas 8-14), de mujeres con un riesgo incrementado de portar un feto afectado con trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). Para ello, se realiza la determinación cuantitativa in vitro de la subunidad  $\beta$  libre de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG libre) en suero en combinación con los niveles séricos de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), además de la determinación sonográfica de translucencia nucal.

**Objetivos:** Se realizó un estudio con el objetivo de comparar los resultados obtenidos para  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero en dos analizadores de casas comerciales diferentes, debido al cambio de analizador en nuestro laboratorio. Para ello, se llevó a cabo la comparación de los resultados obtenidos anteriormente por el Immulite 2000 de Siemens frente a los obtenidos por el COBAS e801 de Roche para comprobar si existe equivalencia entre los resultados de ambos analizadores.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 55 muestras de suero de pacientes que se mantuvieron congeladas hasta el momento de su determinación.

Las concentraciones de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero se determinaron por el analizador Immulite 2000 de Siemens, cuyo método se basa en un ensayo secuencial inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida (CLIA), y por el analizador COBAS e801 de Roche, cuyo método se basa en un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA).

**Resultados:** Los resultados obtenidos se sometieron a un estudio de valores aberrantes y se llevó a cabo un análisis comparativo mediante el método estadístico de regresión de Passing-Bablok del programa Medcalc.

El análisis estadístico para  $\beta$ -hCG libre reveló la ecuación  $y = -1,50 + x$  con intervalos de confianza del 95% para la ordenada en el origen de -2,96 a -0,17, y para la pendiente de 0,97 a 1,04.

El análisis estadístico para PAPP-A reveló la ecuación  $y = 0,045 + 0,98x$  con intervalos de confianza del 95% para la ordenada en el origen de 0,0046 a 0,094, y para la pendiente de 0,934 a 1,035.

Los intervalos de confianza obtenidos para las ordenadas en el origen no incluyen el valor 0, aunque los de las pendientes sí incluyen el valor 1; por lo que se determina que existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los diferentes analizadores, pero se corresponden a diferencias sistemáticas constantes.

**Conclusiones:** De los resultados de este estudio

se concluye que los analizadores IMMULITE y COBAS presentan pequeñas diferencias para la medida de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A, que no suponen cambios en el diagnóstico prenatal realizado a mujeres embarazadas, por lo que los valores obtenidos son intercambiables y existe equivalencia entre los resultados de ambos analizadores.

#### Bibliografía:

- Canick JA, et al. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108(5):1192-1199.
- Wright D, et al. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):48-54
- Bablok W, Passing H, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

369

### COMPARACIÓN DEL MÉTODO RÁPIDO QUANTUM BLUE FRENTE AL ELISA-SANQUIN EN LA DETERMINACIÓN DE ADALIMUMAB E INFLIXIMAB

V. Garcia Moreira<sup>1</sup>, M. Gonzalez Cueva<sup>2</sup>, N. Beridze Vaktangova<sup>2</sup>, S. Garcia Castañón<sup>3</sup>, M.D. Martinez Gago<sup>2</sup>, J. Cepeda Piorno<sup>2</sup>, M.I. Enguita Del Toro<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón; <sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** Las cantidades excesivas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) están asociadas con el desarrollo de enfermedades inmunitarias. Adalimumab (ADA) e Infliximab (IFX), inhibidores del TNF- $\alpha$ , son dos fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales recombinantes humanos) de primera línea para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs), la espondilitis anquilosante (EA), la enfermedad de Crohn (EC), la psoriasis (Ps) y la artritis idiopática juvenil (AIJ). La evidencia muestra que el control de los niveles séricos de ADL/IFX y sus respectivos anticuerpos, son útiles para mejorar la eficacia del tratamiento.

**Objetivos:** Evaluamos el método cuantitativo rápido Quantum Blue ® (QB) para determinar ADL e IFX comparándolo con el correspondiente kit de ELISA Sanquin montado en un equipo AP-22, método disponible actualmente en nuestro laboratorio.

**Métodos:** Se analizaron 45 muestras de pacientes tratados frente a AR, PS, EC con ADA (n=21) e IFX (n=24). La edad media fue de 46 años y la proporción de sexos H/M fue de 0,8. Los acuerdos cuantitativos y cualitativos se evaluaron utilizando coeficientes de correlación rho y Kappa de Cohen ( $\kappa$ ), respectivamente. Valores < 3,5 y 5 mg/mL fueron considerados negativos al ser los límites inferiores del rango óptimo terapéutico en el tratamiento de Ps y AR para ADL y < 3 mg/mL fueron considerados negativos al ser el límite inferior del rango óptimo terapéutico en el tratamiento de AR y EC para IFX. Los gráficos de Bland-Altman evaluaron las diferencias entre ambos métodos.

**Resultados:** La correlación entre ambos kits en la determinación de ADL mostró un coeficiente de correlación  $r^2$  de 0.972. El kit QB mostraba valores de ADL más altos

sobre todo en concentraciones elevadas, siendo de +6.4 en promedio. Sin embargo, la concordancia entre ambos métodos superó el 90 % si se utilizaba un cutoff de 5 mg/ml y el 95% para un cutoff de 3.5 mg/ml, con una fuerza de concordancia  $\kappa$  buena de 0.696 y 0.774 respectivamente.

Por su parte, el coeficiente de correlación entre métodos para el IFX fue de  $r^2$  0.903. De nuevo el kit QB mostraba valores de IFX más altos que el ELISA, aunque sólo +0.4 en promedio. La concordancia entre métodos en te caso fue del 100 % para el cutoff estudiado de 3 mg/ml, siendo la  $\kappa$  1 y por tanto, la fuerza de concordancia muy buena.

**Conclusión:** QB ADL y QB IFX muestran un rendimiento similar a los correspondientes kits de ELISA de Sanquin, con lo que son válidos para la medición rutinaria de ADA e IFX en el manejo terapéutico de los pacientes tratados con los mismos. La principal limitación de los ELISA es la necesidad de juntar muestras para completar placas, lo que impacta negativamente en el tiempo de respuesta, al menos para laboratorios con volúmenes medios. Con el kit rápido QB se realizan las pruebas de manera individual, lo que permite emitir resultados en el día reduciendo notablemente este tiempo. Por contra, el formato unitest no sería adecuado para laboratorios que realicen un elevado número de determinaciones.

#### Bibliografía:

- Willrich MAV, Lazar-Molnar E, Snyder MR, Delgado JC. Comparison of Clinical Laboratory Assays for Measuring Serum Infliximab and Antibodies to Infliximab. J Appl Lab Med. 2018 May 1;2(6):893-903.
- Rocha C, Afonso J, Lago P, Arroja B, Vieira AI, Dias CC, Magro F. Accuracy of the new rapid test for monitoring adalimumab levels. Therap Adv Gastroenterol. 2019 Feb 27; 12: 1756284819828238.

### 370

#### COMPARACIÓN ENTRE DOS ANALIZADORES DE HEMATIMETRÍA: SYSMEX XN VS SYSMEX XT

B. Colino Galián, I. Mateos Jaime, V. Escribano Hernández, N.F. Pascual Gómez, M.P. Sanz Martín, E. Varela Piñón, M.A. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** El hemograma forma parte de la cartera de servicio del laboratorio de urgencias de nuestro hospital. Para su realización contamos con equipos automáticos de Sysmex que, debido a una renovación tecnológica se deben cambiar del modelo XT al modelo XN.

Nuestro laboratorio está acreditado por la norma ISO 15189, es requisito verificar la intercambiabilidad de los resultados entre ambos equipos.

**Objetivo:** Verificar la intercambiabilidad de los dos equipos para el análisis de los parámetros hematimétricos de los que estamos acreditados.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 46 muestras de sangre venosa de pacientes recogidas en tubos con EDTA dipotásico desde el 22 de marzo de 2022 al 1 de abril de 2022, que se analizaron en el equipo Sysmex XT e inmediatamente después en el XN.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico MedCalc®. Para el análisis de regresión se aplicó el test de Passing-Bablok y el método de Bland-Altman para evaluar la concordancia entre los resultados. En caso de discordancia se evaluó el cumplimiento de las especificaciones de calidad analítica especialmente en los puntos de decisión clínica.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusiones:** Tras la realización del Bland-Altman se encontraron 1, 2 o 3 valores aberrantes en la hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, monocitos, CHCM, CMH que se eliminaron para la realización del Passing Bablok.

Tras la realización del Passing Bablok en todas las rectas de regresión, la pendiente incluye el 1 excepto la del hematocrito y los monocitos en los que existe, por tanto, un error sistemático proporcional con respecto al de referencia. En todos, la ordenada en el origen incluye el 0 excepto la hemoglobina, el hematocrito en los cuales existe un error sistemático constante. En los parámetros que muestran diferencias, la diferencia entre ambos equipos no supera el error máximo total permisible (EMP) (CV Hemoglobina <2.10%; hematocrito <2.37%; monocitos: 32%).

Además, se analizaron los parámetros hemoglobina, hematocrito, monocitos y VCM en los puntos de decisión clínica en donde se vio que la diferencia entre ambos equipos no era significativo clínicamente y que no se superaba el EMP por lo que ambos equipos son intercambiables.

	Sysmex XT Media $\pm$ SD	Sysmex XN Media $\pm$ SD	Ordenada en el origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Significación estadística (p)
Hemoglobina	12.3 $\pm$ 3.4	12.3 $\pm$ 3.5	-0,1 (-0,26; -0,1)	1 (1;1,01)	< 0.05
Eritrocitos	3.9 $\pm$ 1.1	4 $\pm$ 1.1	-0,02 (-0,08; 0,04)	1,0260 (1;1,04)	> 0.05
Hematocrito	36.2 $\pm$ 9.4	37 $\pm$ 9.9	-0,92 (-1,39; -0,18)	1,04 (1,02;1,06)	> 0.05
Plaquetas	214 $\pm$ 157	219 $\pm$ 155	1,82 (-1,57; 4,75)	1,02 (1;1,05)	> 0.1
Leucocitos	8.9 $\pm$ 7.1	9.1 $\pm$ 7.2	0,04 (-0,02;0,09)	1,02 (1;1,03)	> 0.1
VCM	94 $\pm$ 7.1	93.8 $\pm$ 6.6	1.310 (-7.701; 10.32)	0,984 (0.888;1.0794)	> 0.1
Neutrófilos	6.96 $\pm$ 6.53	6.87 $\pm$ 6.25	-0,018 (-0,086; 0,026)	1,0037 (0,986; 1,02)	> 0.1
Linfocitos	1.16 $\pm$ 0.59	1.20 $\pm$ 0.61	-0,0049 (-0,041; 0,04)	1,0364 (1; 1,06)	> 0.1
Monocitos	0.54 $\pm$ 0.45	0.63 $\pm$ 0.49	0,022 (0,00; 0,04)	1,128 (1,079;1,189)	> 0.05
Eosinófilos	0.15 $\pm$ 0.17	0.15 $\pm$ 0.17	-0,0009018 (0,00941; 0,0076)	0,9931 (0,9336;1,0526)	> 0.1
Basófilos	0.04 $\pm$ 0.09	0.04 $\pm$ 0.03	0,03871 (-0,05747;0,1349)	0,03459 (-3,9029;3,9721)	> 0.1
CCMH	33.5 $\pm$ 1.4	32.6 $\pm$ 1.3	2,2000 (-3,93;6,63)	0,9091 (0,77;1,09)	> 0.1
CMH	31.4 $\pm$ 2.4	30.5 $\pm$ 2.4	0,5143 (-1,76;3,18)	0,9524 (0,86;1,02)	> 0.1

(Comunicación 370)



**Bibliografía:**

- LSI EP09-A3; "Measurement Procedure Comparison and Bias estimation Using Patient Samples".
- CLSI EP05-A3; "Evaluation of Precision of Quantitative Measurements Procedures".
- Asociación Española de Normalización. Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia. UNE-EN-ISO 15189. Madrid: AENOR; 2007.

371

**COMPARACIÓN ENTRE DOS REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE IGE TOTAL EN EL ANALIZADOR AU5800 DE BECKMAN**

P. Louzao Gudín, L. Miguel Santos De, J.A. González Helguera, M.I. Garrosa López, J. Cuesta Silos, M.J. Bezos Izquierdo, S. Valor García, F. Cava Valenciano.

*SYNLAB Diagnósticos Globales, Alcobendas (Madrid).*

**Introducción:** La determinación de IgE total es de utilidad en los procesos alérgicos, encontrándose elevada también en diversas parasitosis y en el mieloma E.

La medición de IgE total puede realizarse mediante inmunoanálisis quimioluminiscentes, fluorescentes, nefelométricos o turbidimétricos.

No todos los proveedores de reactivos/analizadores automáticos ofrecen reactivos para la IgE. Algunos emplean adaptaciones y posteriormente lanzan un reactivo específico, como es nuestro caso. Por ello, para valorar la trazabilidad con el actual se ha realizado esta comparación.

**Objetivos:** Evaluar la intercambiabilidad de resultados entre los reactivos de Beckman Coulter y de Biomed para la determinación de IgE total en el analizador AU5800 de Beckman Coulter.

**Material y métodos:** Se realizó una comparación entre ambos reactivos siguiendo las indicaciones de la guía del CLSI EP09-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples.

Se emplearon 42 muestras de suero de pacientes procesadas en paralelo con los reactivos a comparar, configurados en el mismo analizador AU5800 de Beckman Coulter.

Se realizó, usando el lenguaje de programación R, un estudio de regresión lineal mediante el método de Passing-Bablok, calculando el coeficiente de correlación de Pearson y determinando la ecuación de la recta que relaciona los resultados proporcionados por ambos reactivos, y un estudio de diferencias, Bland-Altman, calculando las medias de las diferencias absolutas y relativas.

Se analizaron los resultados siguiendo criterios estadísticos y estableciendo como diferencia máxima permisible la mitad de la especificación de la calidad analítica para error total correspondiente a la IgE total publicada por la SEQCML (13,4%).

**Resultados:** El análisis de regresión de Passing-Bablok proporcionó un coeficiente de correlación de Pearson de 0,975 y una recta de regresión tal que  $IgE_{Beckman} = -11,663 + 1,625 \times IgE_{Biomed}$ . Siendo los intervalos de confianza al 95 % para la ordenada en el origen (-20,887 -0,285) y para la pendiente (1,465 1,781).

Aunque la correlación obtenida es buena, se observa un error sistemático constante y un error sistemático

proporcional al no contener el 0 el intervalo de confianza de la ordenada en el origen ni el 1 el intervalo de confianza de la pendiente.

Las medias de las diferencias absolutas y relativas con sus intervalos de confianza al 95% obtenidas fueron 74,919 UI/mL (-81,215 231,053) y 37,232 % (-20,010 94,474).

La media de las diferencias porcentuales es superior a la diferencia máxima permisible establecida por el laboratorio.

**Conclusión:** A la vista de los resultados obtenidos ambos reactivos no son intercambiables: el reactivo de Beckman Coulter proporciona resultados significativamente superiores al de Biomed. Estos hallazgos hacen necesario, para asegurar la correcta atención de los pacientes, establecer nuevos intervalos de referencia así como comunicar a los clínicos solicitantes el cambio de reactivo mediante una nota informativa.

Ante la gran variabilidad en la metodología empleada para determinar magnitudes como la IgE total y las circunstancias que pueden provocar cambios en la plataforma analítica, como cambio o discontinuidad de reactivos o concursos de suministros, en los laboratorios clínicos es necesario realizar estudios de intercambiabilidad que permitan asegurar la mejor atención a los pacientes.

**Bibliografía:**

- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline – Third Edition. CLSI guideline EP09A3.
- Prada E, Blázquez R, Perich C, et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. RevLab Clin. 2014;7(1):17-24.

372

**COMPARACIÓN ENTRE LA MEDICIÓN DIRECTA Y EL VALOR ESTIMADO DE COLESTEROL LDL**

R. Tejel Puisac, J. Ruiz Budria, M. Fabre Estremera, M. Ramos Alvarez, J.J. Puente Lanzarote.

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.*

**Introducción:** El colesterol LDL (c-LDL) es un factor de riesgo clave en el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y son objetivo primario de la terapia y punto de corte para iniciar el tratamiento. Por tanto, es esencial conocer las limitaciones que tienen los métodos para la determinación del c-LDL.

La determinación del c-LDL se realiza rutinariamente con la fórmula de Friedewald, debido a que muchos hospitales no disponen de una ultracentrífuga. Sin embargo esta fórmula presenta limitaciones en pacientes con triglicéridos elevados (TG>400mg/dl). Para estos casos, el método directo o nuevas fórmulas, como son las ecuaciones de Sampson y Martin/Hopkins que se pueden usar según las guías hasta TG=800 mg/dl, pueden ser una alternativa.

**Objetivo:** Comparar los valores de colesterol LDL obtenido mediante la medición directa homogénea y los valores estimados por las fórmulas de Friedewald, Sampson y Martin/Hopkins.

**Métodos:** Estudio retrospectivo realizado sobre un total de 4106 peticiones de pacientes con solicitud de todo el perfil lipídico y c-LDL directo cursadas entre el 1 de enero de 2022 y el 31 de marzo de 2023. El c-LDL directo se analizó mediante un método colorimétrico enzimático. Los

parámetros bioquímicos se determinaron mediante el equipo Cobas c801 (Roche): c-LDL (método directo), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y TG.

Para este estudio se utilizó como ensayo de referencia la determinación directa homogénea de c-LDL, el cual se comparó con las estimaciones de cLDL calculadas por las siguientes fórmulas:

Friedewald:  $c\text{-LDL} = CT - (TG/5 + c\text{-HDL})$

Sampson:  $c\text{-LDL} = (CT/0.948) - (c\text{-HDL}/0.971) - ((TG/8.56) + ((TG * c\text{-noHDL})/2140) - ((TG^2)/16100)) - 9.44$

Martin's Hopkins:  $c\text{-LDL} = CT - c\text{-HDL} - (TG/\text{factor ajustable})$ .

Los resultados se dividieron en dos grupos en función de las concentraciones de triglicéridos: 0-400 mg/dl y 400-800 mg/dl.

La correlación se calculó mediante la prueba de Pearson y para evaluar el sesgo se empleó los gráficos de Bland-Altman. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa Microsoft Excel.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la tabla.

#### Grupo 1

	Media(mg/dl)	Sesgo (%)	r	P-valor
LDL directo	123,67			
LDL Friedewald	120,53	2,53	0,962	<0,001
LDL Sampson	124,10	0,34	0,967	0,014
LDL Martin-Hopkins	125,31	1,33	0,967	<0,001

#### Grupo 2

	Media(mg/dl)	Sesgo (%)	r	P-valor
LDL directo	132,94			
LDL Friedewald	119,60	10,03	0,842	<0,001
LDL Sampson	129,45	2,62	0,847	<0,001
LDL Martin-Hopkins	146,21	9,98	0,840	<0,001

Los métodos de estimación siguieron una relación lineal con el método directo, obteniéndose un buen coeficiente de correlación para valores de triglicéridos hasta 400 mg/dl.

En el otro grupo, las fórmulas presentaron mayores sesgos y un coeficiente de correlación menor, correspondiente a una concordancia peor con el método directo.

**Conclusión:** Concluimos que las fórmulas para el cálculo de c-LDL pueden utilizarse en muestras con triglicéridos <400 mg/dl. En los casos en que el valor sea mayor, se confirma el efecto de la concentración de triglicéridos sobre el error en la estimación de cLDL y será conveniente utilizar el método directo de medición.

En nuestro estudio se demostró que la fórmula de Sampson ofrece una mayor exactitud para estimar el cLDL que las demás ecuaciones evaluadas.

#### Bibliografía:

- Li, J., Xin, Y., Li, J. *et al.* Evaluation of Sampson equation for LDL-C in acute coronary syndrome patients: a Chinese population-based cohort study. *Lipids Health Dis* **21**, 39 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01648-4>
- Sajja A, Li HF, Spinelli KJ, Blumenthal RS, Virani SS, Martin SS, Gluckman TJ. Discordance Between Standard Equations for Determination of LDL Cholesterol in Patients With Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Feb 15;79(6):530-541. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.042. PMID: 35144744.

### 373

#### COMPARATIVA DE DOS MÉTODOS PARA ESTUDIO POR PCR DE MYCOPLASMA GENITALIUM

M.Á. Castaño López, A. De La Iglesia Salgado, I. García Borrero, J. Vázquez Medell, E. Bonet Estruch.

*Hospital Infanta Elena, Huelva.*

**Introducción:** Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son uno de los problemas más frecuentes y universales de Salud Pública por su elevada morbilidad y la posibilidad de secuelas, tanto a medio como a largo plazo.

A nivel mundial, 1 millón de personas por día contraen una ITS.

Las ITS en nuestro país y en el mundo han ido aumentando desde el 2013, año tras año, pero a partir del 2016 ese incremento es mayor.

Entre las diferentes ITS, destacan con mayor frecuencia:

- La infección por *Mycoplasma genitalium* (MG) es la segunda ITS de etiología bacteriana no gonocócica más frecuente a nivel mundial.
- Actualmente se estima que infecta entre el 1-2% de las personas con ITS y es muy común en adolescentes y adultos jóvenes.
- Presenta una resistencia antibiótica a macrólidos. En los últimos años, la OMS indica que pueden presentar hasta un 50% de resistencia a macrólidos.
- El tratamiento con azitromicina es el tratamiento inicial de las uretritis bacterianas no gonocócicas.

La elección de una buena herramienta diagnóstica es fundamental para el control epidemiológico.

**Objetivo:** Comparar dos técnicas comercializadas de RT-PCR a tiempo real en sensibilidad, especificidad y concordancia para la detección de MG.

**Material y Métodos:** Se compararon 2 kits comerciales de RT-PCR para la detección del MG. Las determinaciones fueron realizadas mediante el Diagnostic Kit for *Mycoplasma Genitalium* DNA (CPA Assay) en un EasyNAT 2.0 de Ustar® y mediante el kit comercial STI de Vitro master diagnostic®, determinado en un equipo quantum 5 tras la extracción.

El kit Ustar mide *Mycoplasma genitalium* en un solo paso mientras que el kit STI mide además *Chlamidia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* a la vez.

Se tomaron 265 muestras consecutivas para la determinación de MG y se ensayaron por ambos métodos a la vez.

**Resultados:** La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del kit STI frente al Diagnostic kit for *Mycoplasma Genitalium* DNA fue del 94.87%, 100%, 100%, 99,12%, respectivamente. La concordancia mediante el índice Kappa para la técnica STI frente a la Ustar fue del 0,97 (0,85-1,1), lo que supone una concordancia muy buena.

**Conclusión:** El KIT STI de Vitro master diagnóstica presentó una elevada sensibilidad y especificidad.

El Kit de STI tiene una muy buena concordancia con el Diagnostic kit for *Mycoplasma Genitalium* de Ustar.

El kit de STI presenta la ventaja que además de medir *Mycoplasma genitalium* mide CT y NG a la vez.

#### Bibliografía:

1. Tratamiento antibiótico dirigido en infecciones por *Mycoplasma genitalium*: análisis de mutaciones asociadas con resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas. L. Piñeiro *et al.* *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019; 37(6): 394-7.

2. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. JS Jensen et al. JEADV2022,36,641–50.

374

### COMPARISON STUDY OF IGG SUBCLASSES WITH TWO INTERNATIONAL STANDARDS: ERM-DA 47Q VS WHO67/97

L.C. Jimenez Ros<sup>1</sup>, E. Martinez De La Puente Molina<sup>1</sup>, A. El Moutawakil El Alami<sup>1</sup>, P. Conde Rubio<sup>1</sup>, M.A. Lazaro Naranjo<sup>1</sup>, L. Salazar Ibañez<sup>2</sup>, B. Santos Zorroza<sup>2</sup>, R. Perez Garay<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>OSI Ekerraldea Enkarteri Cruces. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo; <sup>2</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Bioestadístico – Coordinación científica, Barakaldo; <sup>3</sup>OSI Ekerraldea Enkarteri Cruces. Hospital Universitario Cruces. Clinical Analysis Service, Cruces University Hospital. Immunopathology Group, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo.

**Introduction:** Recently, The Binding Site® group has designed a new platform that uses turbidimetric principles to detect and quantify immunoglobulin subclasses in serum. The aim of the creation of such a platform is to guarantee more accurate and reliable results by extending the measuring ranges, minimizing the prozone effect and calibrating according to the most recent international standards. The current reference material for Optilite® is ERM-DA470 (formerly known as Certified Reference Material 470) and in the case of Sanquin and Siemens BNII® the reference material is WHO67/97, later replaced with the commercial calibration material Sanquin M1590 (Parker 2011).

**Objective:** The objective of this study was to compare the results obtained by the BNII® (*Siemens® Reagent Nephelometry*) and Optilite® (*BS® Reagent Turbidimetry*) in the measurement of the different IgG subclasses in serum.

**Material and methods:** 79 serums were included from patients with immune disorders, inflammatory processes, recurrent pneumonias, hyperIgG4 syndrome, pancreatitis and other pathologies were analyzed. In 11 patients no clinical information was obtained.

To see the equivalence of both methods, different statistical techniques were used: the Passing-Bablok regression method, the linear regression method, the Bland-Altman concordance graphical method, the calculation of the ICC coefficient and the Lin correlation coefficient. All statistical analyses were performed with R software (V.4.0.1).

**Results:** We obtained the following results:

#### IgG1 measurement:

Passing-Bablok:  $y = 54.07 \text{ CI95\%}(25.78, 96.97) + 1.173 \text{ CI95\%}(1.105, 1.246)x$ .

Linear regression:  $y = 133.6 \text{ CI95\%}(104.4, 162.8) + 1.048 \text{ CI95\%}(1.004, 1.091)x$ .

Bland-Altman: all but 4 samples fall within the bands.

ICC coefficient:  $0.9023 \text{ CI95\%}(0.852, 0.937)$ .

Lin correlation coefficient: **0.906 CI95%(0.869, 0.932).**

#### IgG2 measurement:

Passing-Bablok:  $y = 12.39 \text{ CI95\%}(-2.478, 23.88) + 0.8962 \text{ CI95\%}(0.8463, 0.9503)x$ .

Linear regression:  $y = 35.72 \text{ CI95\%}(3.20, 68.24) + 0.837 \text{ CI95\%}(0.740, 0.934)x$ .

Bland-Altman: all but 4 samples fall within the bands.

ICC coefficient:  $0.887 \text{ CI95\%}(0.829, 0.926)$ .

Lin correlation coefficient:  $0.886 \text{ CI95\%}(0.827, 0.925)$ .

#### IgG3 measurement:

Passing-Bablok:  $y = 1.235 \text{ CI95\%}(-0.429, 3.198) + 0.5702 \text{ CI95\%}(0.5208, 0.6131)x$ .

Linear regression:  $y = 4.939 \text{ CI95\%}(-0.463, 10.34) + 0.487 \text{ CI95\%}(0.423, 0.551)x$ .

Bland-Altman: all but 3 samples fall within the bands.

ICC coefficient:  $0.542 \text{ CI95\%}(0.367, 0.681)$ .

Lin correlation coefficient:  $0.586 \text{ CI95\%}(0.488, 0.669)$ .

#### IgG4 measurement:

Passing-Bablok:  $y = -2.587 \text{ CI95\%}(-4.263, -0.8245) + 1.584 \text{ CI95\%}(1.507, 1.658)x$ .

Linear regression:  $y = -6.809 \text{ CI95\%}(-10.620, -2.998) + 1.764 \text{ CI95\%}(1.701, 1.826)x$ .

Bland-Altman: all but 3 samples fall within the bands.

ICC coefficient:  $0.794 \text{ CI95\%}(0.690, 0.866)$ .

Lin correlation coefficient:  $0.797 \text{ CI95\%}(0.753, 0.834)$ .

**Conclusion:** The results showed that the compared methods are not interchangeable. In addition, we observed a constant and proportional error in the measurement of IgG1 and IgG4 subclasses, as well as a proportional error in IgG2 and IgG3 subclasses.

Previous publication observed that although the calibrations were acceptable between IgG1 and IgG2, they were not acceptable between IgG3 and IgG4 assays (Wilson *et al.* 2013). In our study, these discrepancies observed may be due to the small sample number and because they do not use the same reference materials in the two methods.

Nevertheless, the regression model offered a good fit, although for high values the dispersion of the results was greater.

#### Bibliografía:

- Clin Biochem 2011;44:745-6. Parker. Adapted from Klein Clin Chim Acta 1985;150:119-27.
- Significant, quantifiable differences exist between IgG subclass standards WHO67/97 and ERM-DA470k and can result in different interpretation of results. Clin Biochem. 2013 Nov;46(16-17):1751-5. C. Wilson.
- Quantification of serum IgG subclasses by use of subclass-specific tryptic peptides and liquid chromatography--tandem mass spectrometry. Clin Chem. 2014 Aug;60(8):1080-8. Paula M Ladwig.

375

### CONCENTRACIÓN ÓPTIMA DE PEG PARA ELIMINAR LA INTERFERENCIA DE MACROAGREGADOS EN LA MEDIDA DE TIROGLOBULINA

S. Jiménez Sánchez, A.M. Sartorius Yáñez, M. Rosillo Coronado, A. Rodríguez Torres, A. Gómez Lozano, L. Caja Guayerbas, A.M. García Cano.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** En el laboratorio clínico es común la presencia de interferencias que falsean los resultados del análisis de muestras biológicas. Una de estas posibles interferencias, es la presencia de agregados de macromoléculas. Para eliminar esta interferencia, es conocido el tratamiento con Polietilenglicol (PEG). En el caso de la prolactina, está bien estandarizada la concentración de PEG para tratar la muestra(1-3). Sin embargo, en el caso de la tiroglobulina, la bibliografía existente es escasa(4).

En nuestro laboratorio, surgió la sospecha de una posible interferencia por macrotiroglobulinemia, lo que nos obligó a calcular la concentración de PEG óptima para el tratamiento la misma.

**Objetivo:** Establecer la concentración óptima de PEG para tratar la posible presencia de macroagregados, sin que precipite la tiroglobulina monomérica.

**Materiales y métodos:** Seleccionamos 5 muestras de suero de distintas concentraciones de tiroglobulina con factor reumatoide y anticuerpos anti-tiroglobulina negativos. Primero, se midió la tiroglobulina sin tratar y posteriormente tratada con PEG; para ello, se añadió el mismo volumen de muestra que de disolución de PEG a distintas concentraciones (PEG diluido con tampón fosfato salino o PBS). Una vez añadida la disolución de PEG se dejó reposar 10 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó durante 30 minutos a 2800 rpm. Finalmente, se midió en el analizador cobas 6000 de Roche.

**Resultados:** Los resultados obtenidos de la tiroglobulina se muestran en la siguiente tabla con su correspondiente porcentaje de recuperación.

	Muestra 1 ng/dL(%)	Muestra 2 ng/dL(%)	Muestra 3 ng/dL(%)	Muestra 4 ng/dL(%)	Muestra 5 ng/dL(%)
Sin tratar	7,91	26,93	33,09	84,03	224,10
PEG 25%	0,16 (2,02)	14,40 (53,47)	21,36 (64,55)	21,60 (25,70)	63,92 (28,52)
PEG 15%	6,54 (82,68)	28,22 (104,79)	36,60 (110,60)	62,06 (73,85)	153,24 (68,38)
PEG 10%	8,4 (106,19)	28,08 (104,27)	36,82 (111,27)	81,94 (97,51)	209,00 (93,16)
PEG 5%	8,64 (109,23)	28,74 (106,72)	37,70 (113,93)	82,38 (98,04)	214,20 (95,58)
PEG 2,5%	8,42 (106,45)	29,28 (108,73)	35,80 (108,19)	80,74 (96,08)	212,60 (94,87)

Tabla 1. Resultados de medida de Tiroglobulina en las distintas muestras y a las distintas concentraciones de PEG (se asume que un porcentaje mayor al 100% se debe a efectos de la dilución).

En esta segunda tabla se muestra la recuperación media en función de la concentración de PEG.

Concentración de PEG	25%	15%	10%	5%	2,5%
Porcentaje de recuperación (%)	35,38	88,06	102,50	104,70	102,86

Tabla 2. Media de los % recuperación.

**Conclusión:** Según los resultados obtenidos se puede observar que, en la disolución con PEG al 10%, 5% y 2.5%, el porcentaje de recuperación es superior al 90% en todas las muestras, por lo que estas concentraciones podrían ser adecuadas para usarlas en caso de sospecha de macrotiroglobulinemia, ya que aseguran no precipitar la proteína en su forma monomérica. Se descartan tanto la concentración de PEG al 15% y 25% debido a los bajos porcentajes de recuperación, principalmente en las muestras 4 y 5, que son las de mayor concentración de Tiroglobulina, concentración a la cual suele ser más frecuente la sospecha de una interferencia de este tipo.

#### Bibliografía:

- Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Kulshreshtha B, Lal S, Sethi R. Prevalence of Macroprolactinemia in People Detected to Have Hyperprolactinemia. *J Lab Physicians*. 2021 Jul 12;13(4):353–7.
- Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia- *ClinicalKey* [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S1028455917302413?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1028455917302413%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
- Chutpiboonwat P, Yenpinyosuk K, Sridama V, Kunjan S, Klaimukh K, Snaboon T. Macroprolactinemia in patients with hyperprolactinemia: an experience from a single tertiary center. *Pan Afr Med J*. 2020;36:8.
- False positive in the measurement of thyroglobulin induced by rheumatoid factor | *Elsevier Enhanced Reader* [Internet]. [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0009898115002405?token=65AE3DDE59C6ADFD6964383A976B30E19EB26899E49261C0BDB7FBD5FB9282D5F28767AC7EE3DD8CD7690B63C6643D40&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230427061853>

#### 376

### CONTROL DE CALIDAD BASADO EN MUESTRAS DE PACIENTES EN TIEMPO REAL PARA EVALUAR LA CALIDAD ANALÍTICA DEL LABORATORIO

A. Barreiro Lusquifios, G. Sánchez Helguera, M. Prat Gimeno, R.D.F. Heredia Molina, L. García Díaz, M. García Corbalán, T.J. Pascual Durán.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introducción:** Para garantizar resultados fiables deben realizarse diferentes controles de calidad, utilizar resultados de pacientes como control interno permite la monitorización constante de magnitudes analíticas.

**Objetivos:** Calcular los parámetros necesarios para la implantación de un control de calidad en tiempo real.

**Método:** Se recogieron datos del equipo COBAS® c701 (Roche Diagnostic) de atención primaria durante 6 meses, excluyendo pacientes pediátricos. Se calculó la media, mediana y desviación estándar poblacional; se excluyeron los datos que superaban cuatro desviaciones y se calculó la media, mediana y desviación estándar nuevamente. También se estudió la distribución de los analitos mediante un gráfico Q-Q normal con el programa SPSS. Se establecieron límites de control (media/mediana±2SD), entre los que deberían variar los valores de las muestras, y límites de truncado (media/mediana±4SD), que establecen la exclusión de resultados; se utilizó la media en analitos simétricos y mediana en asimétricos.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusión:** La implantación de un control en tiempo real permitiría una monitorización continua y una evaluación de la técnica en una matriz más adecuada, detectando errores precozmente para su intervención.

#### Bibliografía:

- Ng D. Optimization of a Moving Averages Program Using a Simulated Annealing Algorithm: *The Goal*

	Datos	N población	Media	Mediana	SD	Distribución	Límite control inferior	Límite control superior	Límite truncado inferior	Límite truncado superior
Albúmina,g/dL	Iniciales	31309	4,55	4,57	0,35	Simétrico	3,90	5,22	3,24	5,88
	Análisis	31188	4,56	4,57	0,33					
ALT,U/L	Iniciales	44055	20,40	16,00	18,90	Asimétrico	0,00	39,31	0,00	62,62
	Análisis	43763	19,48	16,00	11,66					
AST,U/L	Iniciales	4263	36,76	30,00	37,59	Asimétrico	0,00	70,60	0,00	111,20
	Análisis	4235	34,65	30,00	20,30					
Bilirrubina total,mg/dL	Iniciales	34872	0,53	0,46	0,33	Asimétrico	0,00	0,99	0,00	1,51
	Análisis	34640	0,52	0,46	0,26					
Calcio,mg/dL	Iniciales	31960	9,35	9,34	0,43	Simétrico	8,51	10,19	7,67	11,03
	Análisis	31903	9,35	9,34	0,42					
Cloro,mEq/L	Iniciales	18567	102,75	102,9	2,74	Simétrico	97,75	107,84	92,70	112,89
	Análisis	18477	102,80	102,90	2,52					
Colesterol,mg/dL	Iniciales	44118	190,30	188,00	40,19	Simétrico	110,83	269,31	31,59	348,55
	Análisis	44067	190,07	188,00	39,62					
Creatinina,mg/dL	Iniciales	44592	0,82	0,79	0,25	Asimétrico	0,37	1,19	0,00	1,60
	Análisis	44365	0,81	0,78	0,21					
Fosfatasa alcalina,U/L	Iniciales	34864	76,95	72,00	39,89	Asimétrico	23,70	120,30	0,00	168,60
	Análisis	34783	75,98	72,00	24,15					
Fósforo,mg/dL	Iniciales	28861	3,36	3,35	0,55	Simétrico	2,26	4,45	1,17	5,55
	Análisis	28842	3,36	3,35	0,55					
GGT,U/L	Iniciales	33808	29,61	18,00	53,69	Simétrico	0,00	79,93	0,00	133,49
	Análisis	33560	26,36	18,00	26,78					
Glucosa,mg/dL	Iniciales	44306	96,41	88,00	29,37	Asimétrico	41,86	134,14	0,00	180,28
	Análisis	43843	94,62	88,00	23,07					
HDL,mg/dL	Iniciales	37110	58,37	56,60	15,78	Asimétrico	25,70	87,30	0,00	118,10
	Análisis	37048	58,23	56,50	15,40					
LDH,U/L	Iniciales	35952	182,94	177,00	85,05	Simétrico	109,13	89,03	37,12	325,16
	Análisis	35902	181,14	177,00	36,01					
Magnesio,mg/dL	Iniciales	2170	2,08	2,10	0,23	Asimétrico	1,64	2,56	1,19	3,01
	Análisis	2163	2,08	2,10	0,23					
Potasio,mEq/L	Iniciales	32523	4,64	4,60	0,45	Simétrico	5,52	3,76	1,17	6,39
	Análisis	32460	4,64	4,60	0,44					
Proteínas totales,g/dL	Iniciales	44606	7,11	7,13	0,46	Simétrico	8,01	6,22	2,88	8,90
	Análisis	44510	7,11	7,13	0,45					
Sodio,mEq/L	Iniciales	31959	141,18	141,30	2,30	Simétrico	145,43	137,00	5,33	149,65
	Análisis	31821	141,21	141,30	2,11					
Triglicéridos,mg/dL	Iniciales	44218	121,70	104,00	80,43	Asimétrico	0,00	222,05	0,00	341,10
	Análisis	43968	118,26	103,00	59,53					

(Comunicación 376)

is to Monitor the Process Not the Patients, Clinical Chemistry, vol 62-10, 2016, pp 1361-1371.

- Smith J. A direct comparison of patient-based real-time quality control techniques: The importance of the analyte distribution. Annals of Clinical Biochemistry, vol 57-3, pp 206-214.
- Li Y. Comparison and optimization of various moving patient-based real-time quality control procedures for serum sodium. Journal of Clinical Laboratory Analysis, vol 35-10, 2021.

### 377

#### CONTROLES DE CALIDAD, ¿VERDAD ABSOLUTA?

S. Ouriach Makrini, M. Rosillo Coronado, A.M. García Cano, A. Gómez Lozano, A. Rodríguez Torres, I.A. Gómez.

*Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

**Introducción:** Desde el laboratorio clínico, cualquier resultado emitido debe cumplir unos estándares mínimos de calidad. Por ello, todas las técnicas deben ser sometidas internamente a diversos controles, con una frecuencia

determinada por las necesidades de trabajo y estabilidad del ensayo. Adicionalmente, se recomienda que dichas técnicas estén incluidas en un programa de garantía externa de la calidad. En cuanto al uso de controles internos, se recomienda el empleo de fórmulas de tipo multicontrol, que incluyan varios analitos para simular la matriz de muestras humanas. Estos controles deben cubrir el rango fisiológico y patológico de resultados, con un valor diana y unas desviaciones admisibles, determinadas por las variaciones inter e intraindividuales, y las propias de la técnica.

En nuestro laboratorio, se detectó una desviación importante ( $>2DS$ ) en uno de los controles utilizados en la determinación de la hormona PTH al cambiar de lote de reactivo que no pudo ser corregido por los métodos habituales (calibraciones y ajuste del equipo de medida).

**Objetivos:** Valorar si la desviación de control observada se ve reflejada significativamente en los resultados de muestras de paciente.

**Material y métodos:** Inicialmente, se seleccionó en un mismo día 79 muestras con valores de PTH $<80$  pg/mL que incluyen los niveles de control con la desviación observada y el superior (niveles 1 y 2). Posteriormente, se seleccionaron en diferentes días PTH  $<25$  ng/mL para incidir en los niveles de concentración próximos al valor del control afectado. Todas las determinaciones se procesaron consecutivamente en la plataforma Cobas 6000 de Roche®. El estudio estadístico se realizó a través de MedCalc.

CONTROLES		REACTIVOS	
Specialty Immunoassay (Liquichek)		Electroquimioluminiscencia PTH STAT	
Lote:64940		Lote 1:617628	Lote 2:646241
Media $\pm 2DS$ (pg/mL)		Valor control (Z)	
Nivel 1	18.98 $\pm$ 3.80	17.71(-1.5)	14.16(-3.8)
Nivel 2	108.10 $\pm$ 20.62	107.40(-0.1)	103(-0.5)
Nivel 3	385.20 $\pm$ 77.04	387.50(+0.1)	381.1(-0.1)

### Resultados:

	Passing-Bablok	
	1ª tanda (N:78)	2ª tanda (N:51)
Coefficiente de Correlación r (IC 95%)	0,9954 (0,9928 a 0,9971)	0,9980 (0,9774 a 0,9927)
Ordenada en el origen (IC 95%)	-1,0475 (-1,8796 a -0,2480)	-0,3298 (-1,0051 a 0,1483)
Pendiente (IC 95%)	1,0178 (0,9975 a 1,0390)	0,9510 (0,9137 a 1,0027)

	Bland-Altman	
	1ª tanda(N:78)	2ª tanda(N:51)
Media de las diferencias (IC 95%)	0,3722 (0,02726 a 0,7171)	1,0349 (0,8495 a 1,2203)
Media de las diferencias (%) (IC 95%)	1,1414 (0,3601 a 1,9228)	8,5331 (6,7135 a 10,3527)
BIAS mínimo	10,6%	

Ambas tandas obtuvieron una elevada correlación entre los lotes estudiados ( $r>0.99$ ). El método Passing-Bablok refleja, en la primera tanda de muestras, un

pequeño sesgo constante. En cambio, la segunda tanda no presenta diferencias significativas. El análisis Bland-Altman puede considerar ambos lotes de reactivo clínicamente intercambiables puesto que, en ambas tandas la media de las diferencias entre los lotes, en porcentaje, se encuentra por debajo del valor BIAS mínimo.

**Conclusiones:** Las mínimas diferencias significativas encontradas entre ambos lotes de reactivo no tienen repercusión analítica, podemos considerar que se comportan clínicamente igual. La desviación del control observada al cambiar el lote de reactivo de PTH es inherente al propio control, por lo que debemos ajustar una nueva media según este nuevo lote de reactivo.

### Bibliografía:

- Giannoli, J.-M., Albarede, S., Avellan, T., Bouilloux, J.-P., Cartier, R., Cohen, R., Colard, N., Essemilaire, L., Galinier, J.-L., Kuentz, M., Paris, M., Portugal, H., Scherrer, F., Siest, J.-P., Vassault, A., & Vialle, J.-M. (2021). Recommendations for the application and follow-up of quality controls in medical laboratories. *Biochemia Medica*, 31(2), 020501. <https://doi.org/10.11613/BM.2021.020501>
- *EFLM biological variation*. (s/f). Biologicalvariation. Eu. consultado el 8 de mayo de 2023, de <https://biologicalvariation.eu/>
- Recomendación para el uso de las especificaciones de la calidad analítica. Revisión 03 (2020) SEQC.

### 378

## CORRELACIÓN DE LA CALPROTECTINA EN PLASMA CON OTROS BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN

A. Olivencia Ibáñez<sup>1</sup>, J.L. Muñoz Bravo<sup>1</sup>, J.M. García López<sup>1</sup>, S. Ruiz Rodríguez<sup>1</sup>, A. Septién Martín<sup>1</sup>, E. Martínez Soriano<sup>1</sup>, J.A. Viedma Contreras<sup>1</sup>, E. Gaona Rivera<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Elche, Elche; <sup>2</sup>Diasorin, Barcelona.

**Introducción:** La calprotectina es una proteína fijadora de calcio de la familia S100 que constituye más del 60% de las proteínas totales del citosol de los neutrófilos, aunque también está presente en otras células como macrófagos, monocitos, células epiteliales y endoteliales. Interviene en la homeostasis del calcio, la transducción de señales, desempeña un papel importante en el tráfico intracelular de fagocitos y su liberación promueve la respuesta inflamatoria. Concentraciones séricas aumentadas de la misma se han correlacionado con los índices de actividad de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. Es por ello, que se ha propuesto como potencial biomarcador inflamatorio para sustituir otros reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), en la evaluación del estado de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

**Objetivo:** DiaSorin LIAISON® Calprotectin es un ensayo de tipo sándwich que utiliza 2 anticuerpos monoclonales para la captura y detección de calprotectina en heces, el cual se puede adaptar para muestras de plasma. De esta forma, el objetivo principal del estudio es evaluar la correlación de la calprotectina determinada en plasma con otros marcadores de inflamación como la PCR y la cantidad de neutrófilos en sangre.

**Materiales y métodos:** Se analizaron un total de 34 muestras de plasma con heparina de litio en base a los valores PCR que presentaron los pacientes en la analítica inicial. Para ello, se tomaron muestras que abarcaran un amplio rango clínico (0,20-320 mg/L). La PCR se determinó mediante la prueba de Ortho Diagnostics con el equipo VITROS XT7600. El número de neutrófilos/ $\mu$ L de sangre se determinó mediante el equipo ADVIA 2120i de SIEMENS. Para el análisis de calprotectina se utilizó el ensayo de DiaSorin con el equipo LIAISON® XS adaptando la técnica de heces a plasma mediante un factor de dilución inicial de 1:5. Las unidades se transformaron de  $\mu$ g/g de heces a  $\mu$ g/mL de plasma utilizando el factor de conversión 0,0025. El análisis estadístico se realizó con el software R 4.2.2 y GraphPad Prism 5.

**Resultados:** La prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con prueba Lilliefors determinó que los valores de calprotectina no presentaban una distribución normal (mediana = 2,24  $\mu$ g/mL en un rango = 0,23-9,45  $\mu$ g/mL).

Se determinó el coeficiente de correlación de Spearman entre los datos de calprotectina y PCR obteniéndose un valor de 0,739. En el caso de los datos de calprotectina y neutrófilos/ $\mu$ L el coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,632. Se obtuvo un valor de  $p < 0,001$  en ambos casos.

**Conclusiones:** La calprotectina medida en plasma no presenta una relación directa con el valor de PCR o los neutrófilos en sangre, sin embargo, en ambos casos se obtuvo una correlación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

#### Bibliografía:

- Macías-Muñoz, L., Frade-Sosa, B., Inicarte-Mundo, J., Hidalgo, S., Morla, R. M., Gallegos, Y., ... & Auge, J. M. (2022). Analytical and clinical evaluation of DiaSorin Liaison® Calprotectin fecal assay adapted for serum samples. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(3), e24258.
- Foell, D., Frosch, M., Sorg, C., & Roth, J. (2004). Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clinica chimica acta*, 344(1-2), 37-51.
- Wang, Q., Chen, W., & Lin, J. (2019). The Role of calprotectin in rheumatoid arthritis. *Journal of translational internal medicine*, 7(4), 126-131.

379

## CRIBADO DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL A PARTIR DE DATOS BIOQUÍMICOS ALTERADOS

M.I. Soler Gallardo, R. Gomez Rioja, J.M. Iturzaeta Sanchez, R. Mora Corcovado, M. Pedrosa Serrano, N. Seco Moro.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** Las gammopatías monoclonales (GM) comprenden un grupo de enfermedades originadas por la proliferación clonal de células plasmáticas productoras de una cadena ligera y/o una cadena pesada, que pueden dar lugar a complicaciones graves. El diagnóstico supone un reto, ya que estas patologías cursan de forma asintomática o con una clínica inespecífica.

El laboratorio clínico tiene una gran relevancia en el diagnóstico. Actualmente se cuenta con técnicas automatizadas como la electroforesis capilar y con la creación de pruebas reflejas a partir de parámetros analíticos

alterados que permiten un diagnóstico precoz.

En nuestro hospital generamos un algoritmo de alerta de sospecha de GM a partir de datos analíticos alterados en analíticas de rutina (proteínas > 88g/L, calcio > 11mg/dL, e índice lipémico (IL) > 300 con triglicéridos < 200mg/mL). La generación de la alerta y la evaluación de otros parámetros como la hemoglobina, creatinina o la velocidad de sedimentación (VSG), nos permiten valorar pacientes a los que realizar un proteinograma.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de la creación de un algoritmo de alerta de sospecha de GM a partir de proteínas totales, calcio e IL alterados en analíticas de rutina, para la detección precoz de nuevos casos de GM.

**Material y método:** Se realizó proteinograma a las analíticas con alerta de sospecha de GM en el periodo 01/2020 a 12/2022 que no presentaban un diagnóstico previo ni patologías que justificaran las alteraciones analíticas. El diagnóstico final se recogió de la historia clínica del paciente y los proteinogramas se llevaron a cabo con Capillarys Sebia.

**Resultados:** Se generaron 515 alertas, de las cuales se amplió el proteinograma a 397 pacientes, que presentaron una edad media de 67 años. La tasa de detección de nuevos casos a partir del algoritmo de alerta fue de un 19.6%, suponiendo un total de 79 pacientes. El parámetro que dio lugar a la alerta, el resultado de la inmunofijación (IF) y el diagnóstico se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Principales determinaciones utilizadas en el cribado y su eficacia diagnóstica.

Parámetros	N	IF positiva	Diagnósticos			
			GMSI	MM	MW	Otros
Proteínas	121	43 (35.5%)	23.3%	58.1%	0	18.6%
Calcio	251	14 (5.6%)	4.7%	4.7%	0	90.6%
IL	25	22 (88%)	27.9%	0%	7%	65.1%

GMSI: Gammapatía GMSI; Gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; MW: Macroglobulinemia de Waldenström; Otros (éxitus/estudios no completados).

Las proteínas totales presentaron una mayor utilidad en el diagnóstico de nuevos casos ya que alertaron de un mayor número de nuevos casos. A su vez, el IL pese a su baja sensibilidad, es muy específico, principalmente en el diagnóstico de MM. La hipercalcemia, aunque es un síntoma relacionado con el mieloma múltiple obtuvo una tasa de alertas baja.

**Conclusión:** Aunque es necesario seguir optimizando los algoritmos como el expuesto, disponer de este sistema de generación de alertas nos ha permitido detectar un considerable número de casos nuevos de GM al año.

La combinación de proteínas e IL en el algoritmo parecen ser las más eficientes en el screening de nuevos casos de GM.

#### Bibliografía:

- Andrew J.C. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *Clinical Review & Education*. JAMA, 2022; 327(5); 464-477.

380

### DETECCIÓN DE MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM POR INTERFERENCIA CON BILIRRUBINA TOTAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Matilla Gutiérrez, M. Martín Palencia, S. Delgado Cuesta, J. Núñez Rodríguez, M. Rodríguez Albo, M. Mujika Marticorena, D. Sánchez Ospina, J. Sánchez Maggiora.

Hospital Universitario, Burgos.

**Introducción:** La Macroglobulinemia de Waldenström es una neoplasia linfoproliferativa caracterizada por la infiltración en médula ósea de células linfoplasmocíticas productoras de una inmunoglobulina M (IgM) monoclonal. A consecuencia del aumento significativo de esta inmunoglobulina se produce una hiperviscosidad sanguínea que es causa común de interferencias en numerosas determinaciones analíticas del laboratorio clínico, entre ellas la concentración de bilirrubina total.

En nuestro laboratorio utilizamos el módulo cobas c702 de Roche® para el estudio de magnitudes bioquímicas en suero o plasma. El principio del test de determinación cuantitativa de bilirrubina total se basa en el método diazo colorimétrico. Este procedimiento consiste en la reacción en medio ácido de un agente diazo (3,5-diclorofenildiazonio) con la bilirrubina total para formar el componente coloreado azobilirrubina, cuya intensidad cromática medida fotométricamente es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina total presente en la muestra. La casa comercial describe para esta técnica un posible error sistemático positivo para aquellos pacientes con componente monoclonal y concentraciones de inmunoglobulinas superiores a 28 g/L.

**Exposición del caso:** Varón de 73 años que acude a su médico de atención primaria para la realización de una analítica rutinaria de seguimiento de hipertensión. En los resultados de dicha analítica se observa una concentración de bilirrubina total por encima del límite superior de cuantificación. Al repetirse dicha prueba se obtiene un valor dentro del rango de referencia. Basándonos en las interferencias descritas por la casa comercial para esta técnica, se añade la determinación de proteínas totales en suero, obteniéndose un valor de 10,3 g/dl.

Ante dicho hallazgo, se consulta la historia clínica del paciente no encontrando causa aparente que explique dicha hiperproteinemia, por lo que se decide ampliar el estudio solicitando una electroforesis de proteínas en la que se detecta un pico en la fracción gamma que es identificado mediante inmunofijación como componente monoclonal IgM de cadenas ligeras kappa.

A la vista de estos resultados, el paciente es derivado al servicio de Hematología Clínica de nuestro hospital donde se realiza una biopsia de médula ósea que permite filiar la gammapatía como Macroglobulinemia Waldenström.

**Discusión:** En el laboratorio clínico es fundamental el conocimiento de las posibles interferencias de los métodos analíticos con los que trabajamos para facilitarnos realizar un tratamiento adecuado de la muestra. Pero tan importante como su existencia, resulta comprender la causa de estas interferencias pudiendo ser de utilidad para la detección de patologías que pasan desapercibidas por la inespecificidad de los síntomas que conllevan. La Macroglobulinemia Waldenström, al igual que otras gammapatías monoclonales, se caracteriza por la elevación de proteínas plasmáticas que aumentan la viscosidad sanguínea pudiendo interferir en

diversas técnicas analíticas. En el caso expuesto, nuestro laboratorio ha jugado un papel clave en el diagnóstico de esta patología gracias a la interferencia conocida en la determinación de la concentración de bilirrubina total.

Este hallazgo supone no sólo ofrecer al paciente un diagnóstico precoz, sino también un seguimiento y tratamiento apropiados que permiten reducir los factores de mal pronóstico asociados a este tipo de patología.

#### Bibliografía:

- J.M. Moraleda Jiménez. Pregrado de Hematología. 4ª Edición. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2017.
- Roche Diagnostics. Instrucciones de uso analizador Cobas . Versión 11.0 (Dic 2021).

381

### DETERMINACIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES KAPPA, ÍNDICE\_TIBBLING-LINK E ÍNDICE\_KAPPA COMO MÉTODO DE CRIBADO PARA REDUCIR EL NÚMERO DE ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

S. Jiménez Feijóo, N. Mamani Benitez, E. Del Real Llorente, R. Sertal Parceró.

Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.

**Introducción:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por la síntesis de Inmunoglobulina G intratecal (SIT). El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) contribuye a su diagnóstico.

El aumento de las cadenas ligeras libres kappa en LCR (LCR-kFLC), del índice kappa (Índice-kFLC) y del de Tibbling-Link (ITL) sugieren una SIT, siendo la detección de bandas oligoclonales IgG en LCR (BOC) por isoelectroenfoque-inmunofijación, el "gold standard" (criterios McDonald 2017).

La detección de BOC presenta numerosos inconvenientes (técnica laboriosa, cara y subjetiva).

Sabiendo que valores de LCR-kFLC, ITL e Índice-kFLC inferiores a unos puntos de corte establecidos excluyen la posibilidad de SIT, se han propuesto protocolos de cribado basados en su cuantificación como paso previo al isoelectroenfoque-inmunofijación.

**Objetivos:** Evaluación de LCR-kFLC, ITL e Índice-kFLC como método de cribado para reducir el número de estudios de BOC en pacientes con sospecha de EM.

**Material y método:** Estudio retrospectivo de 102 LCR y sueros remitidos para análisis de BOC entre febrero 2022 y abril 2023.

Cuantificación de:

- Albúmina e IgG: nefelometría (Immagine800, Beckman Coulter). Valores positivos para SIT: ITL $\geq$ 0,7.
  - LCR-kFLC: turbidimetría (Optilite, The Binding Site). Valores positivos para SIT: LCR-kFLC $\geq$ 0,03mg/dL.
  - En estos casos, determinar el Índice-kFLC (segundo paso del algoritmo de cribado). Valor positivo para SIT: Índice-kFLC $\geq$ 3,045.
  - Estudio de BOC: isoelectroenfoque-inmunofijación (Hydrasys, Sebia). Positiva la presencia de  $\geq$ 2 bandas IgG en LCR sin concordancia en suero.
- De las 102 muestras estudiadas, 59 presentaron LCR-kFLC $<$ 0,03mg/dL:
- 58 con patrón BOC Tipo 1, 4 o 5, ITL $<$ 0,7 e Índice-



	Patrón BOC		Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo	
	Tipo 2 o 3 (EM)	Tipo 1, 4 o 5			Positivo (VPP)	Negativo (VPN)
<b>ITL</b> =(IgG <sub>LCR</sub> /IgG <sub>SUERO</sub> )/(albúmina <sub>LCR</sub> /albúmina <sub>SUERO</sub> )						
≥0,7	27	2	82%	97,1%	93,1%	92%
<0,7	6	67				
<b>LCR-kFLC</b>						
≥0,03mg/dL	32	11	97%	84,1%	74,4%	98%
<0,03mg/dL	1	58				
<b>Índice-kFLC</b> =(kFLC <sub>LCR</sub> /kFLC <sub>SUERO</sub> )/(albúmina <sub>LCR</sub> /albúmina <sub>SUERO</sub> )						
≥3,045	32	2	97%	97,1%	94,1%	99%
<3,045	1	67				
<i>(Comunicación 381)</i>						

kFLC<3,045.

- una con patrón BOC informado como “Tipo 3 dudoso”, ITL<0,7 e Índice-kFLC<3,045 que finalmente no fue diagnosticado de EM.

El ITL se descarta para cribado de BOC por su baja sensibilidad diagnóstica.

Se establece la LCR-kFLC como parámetro de elección para el primer paso del algoritmo de cribado:

1. LCR-kFLC<0,03mg/dL con un VPN del 98%, posibilita desestimar el estudio de BOC por la baja probabilidad de SIT.
2. LCR-kFLC≥0,03mg/dL con un VPP del 74,4%, requiere evaluar el Índice-kFLC como segundo paso del cribado:
  - a. Índice-kFLC<3,045 con un VPN del 99%, permite desestimar el estudio de BOC.
  - b. Índice-kFLC≥3,045 con un VPP del 94,1%, sugiere una elevada probabilidad de SIT que requiere confirmación con el estudio de BOC mediante isoelectrenfoque-inmunofijación (Criterios McDonald 2017).

**Conclusión:** Como primer paso del algoritmo de cribado en nuestro laboratorio, un valor de LCR-kFLC<0,03mg/dL es una excelente herramienta para desestimar el estudio de BOC, mostrando buena concordancia con el Índice-kFLC.

La cuantificación de LCR-kFLC e Índice-kFLC presentan importantes ventajas frente al “gold standard”:

- técnicas automatizables y cuantitativas
- independientes de la habilidad y experiencia de quien las realiza e interpreta (estandarizables)
- rápidas y económicas (reducen carga de trabajo y aceleran resultados)

**Bibliografía:**

- Sanz Diaz, C.T. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. *Frontiers in Neurology*. 2021. 12:676527
- Harald Hegen, G.A. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(2):182-195

**382**

**DETERMINACIÓN DE HBA1C: ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LAS PLATAFORMAS HBNEXT Y 8180V**

G. Rodríguez Pérez<sup>1</sup>, C. Gonzalez Calabaza<sup>2</sup>, L. Fueyo Ramírez<sup>1</sup>, S.A. Pérez Zaragoza<sup>1</sup>, R. Velasco Rejas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero;

<sup>2</sup>Hospital Comarcal Santiago Apostol, Miranda de Ebro.

**Introducción:** La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se puede definir como la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina A. De tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa: a mayor glucemia, mayor adición de glucosa a la hemoglobina.

La determinación de HbA1c refleja la concentración de la glucemia durante 2-3 meses, a lo largo de la vida media del hematíe, por lo que se utiliza como criterio diagnóstico de los estados de diabetes y prediabetes. Según la ADA (American Diabetes Association) una HbA1c superior a 6,5% es diagnóstico de diabetes mellitus (DM), mientras que unos niveles de HbA1c entre 5,7% y 6,5% indican estado prediabético.

**Objetivos:** Evaluar la correlación de resultados en sangre total de la hemoglobina glicosilada entre la nueva plataforma HbNEXT de Menarini® y 8180V de Arkray®, así como valorar la intercomparabilidad de resultados.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 88 muestras de sangre total con anticoagulante EDTA para la determinación cuantitativa de HbA1c por cromatografía HPLC de intercambio catiónico en fase reversa en las plataformas HbNEXT (Menarini®) y 8180V (Arkray®). Se analizaron muestras dentro del intervalo de referencia (<6,5%, n=45) y en rango patológico (>6,5%, n=43).

El tratamiento de los resultados se realizó mediante Office Excel (Microsoft®) y XLStat desarrollando un coeficiente de Pearson y mediante el estudio de la prueba no paramétrica de regresión lineal Passing-Bablok y análisis de diferencias de Bland-Altman. Los valores de p<0.05 se consideran estadísticamente significativos.

**Resultados:** Se obtuvo una alta correlación de

RANGO (NGSP%)	PEARSON	PASSING-BABLOCK			BLAND-ALTMAN	
	CORRELACION PEARSON	ECUACION	INTERCEPCION	PENDIENTE	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC95%
5,10-12,64	0,973(P<0,05)	Y=0,173+1,040x	-0,340-0,018	1,014-1,067	-0,104	-0,127-(-0,080)

(Comunicación 382)

resultados (>0.9) mediante el análisis de Pearson. Del análisis de nuestros datos, se deduce que existe un error sistemático constante debido a que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el 0. No existiendo error proporcional debido a que el intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor 1. En el análisis de Bland-Altman se observan diferencias significativas entre ambas plataformas.

**Conclusión:** A pesar de existir una buena correlación entre los valores según el coeficiente de correlación de Pearson, el estudio de Bland-Altman reveló la existencia de diferencias significativas así como un error sistemático constante en el análisis de Passing-Bablok.

Los resultados obtenidos con el nuevo equipo implantado en nuestro laboratorio son inferiores al equipo anterior, no siendo intercambiables desde el punto de vista estadístico.

Siguiendo las recomendaciones de la SEQC, el laboratorio decide ignorar dicho error pues es aceptable en comparación con la especificación de calidad elegida, aceptándose que los resultados de ambos analizadores son intercambiables.

#### Bibliografía:

- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standard of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(supplement\_1):S17-S38.
- Little RR et al. The National glycohemoglobin standardization program: over 20 years of improving hemoglobin A1c measurement. Clin Chem 2019; 65:839-48.

### 383

#### DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C) EN SANGRE CAPILAR MEDIANTE HPLC

J. Sanchez Fuertes, M.J. Ruiz Alvarez, S. Molina Blas, H.A. Sanz Barriga, B. Beteré Cubillo, A. Pascual Fernandez, M.D.L.C. Herráiz López, S. Garcia-Valdecasas Gayo.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La monitorización de los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) es elemental para el adecuado seguimiento de pacientes diabéticos. Su determinación en nuestro laboratorio se realiza en sangre total obtenida por punción venosa y en sangre capilar.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es examinar la concordancia de la medida de HbA1c entre la muestra de sangre venosa y sangre capilar tras la implantación de un nuevo equipo de HPLC en nuestro laboratorio.

**Material y métodos:** El estudio se llevó a cabo en 40 sujetos a los que se les extrajo simultáneamente sangre venosa y capilar, una vez dado su consentimiento. El analizador utilizado fue HbNext, de Menarini.

Procesamiento de la muestra capilar: Se diluyeron 10µL de la sangre capilar en 1,5mL de solución hemolizante

80H. La HbA1c se determinó por HPLC de intercambio iónico de fase reversa en ambas muestras (venosa y capilar) simultáneamente. La lectura de las fracciones de hemoglobina que eluyen de la columna se realiza a dos longitudes de onda: 420 y 500 nm.

**Análisis estadístico:** para determinar el grado de acuerdo entre los dos métodos se realizó el estudio de las diferencias o Bland Altman y regresión de Passing Bablok con Method Validator. Los estadísticos se expresan con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

**Resultados:** El rango de HbA1c obtenido en los 40 sujetos fue 4,4 -12.3%. Con el análisis de Bland Altman se obtuvo una diferencia media de -0,0753 (95% IC -0,109 a -0,0416). La pendiente obtenida en la regresión de Passing Bablok fue de 0,986 (95% IC 0,971 a 1,002) y un punto de corte con el eje x de 0,039 (95% IC -0,09 a 0,162).

**Conclusión:** El grado de acuerdo obtenido en la determinación de HbA1c entre ambos tipos de muestra (venosa y capilar) es excelente, ya que no se detectan errores sistemáticos ni proporcionales en la regresión de Passing-Bablok. La diferencia media observada en el análisis de Bland-Altman se considera clínicamente no significativa, por lo que la utilización de muestra de sangre capilar en la determinación de HbA1c en el nuevo equipo es adecuada, siendo además menos traumática que la punción venosa especialmente en población infantil.

#### Bibliografía:

- Valdivia Pérez, A. et al. Valoración de hemoglobina glucosilada en sangre capilar frente a la obtenida en sangre venosa. Aten Primaria. Feb-42(2), 2010, 126-127.
- González, A. Sangre capilar, más allá de una historia de dinosaurios y unicornios. Avances en Medicina de Laboratorio, vol.3, no. 4, 2022, 319-320.

### 384

#### DETERMINACIÓN DE LA 17-OH-PROGESTERONA PARA EL CRIBADO NEONATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

A. González Delgado, D. Rodríguez González, M.S. Reverón Rodríguez, E.I. Silvera Mejías, L. García Izquierdo, G. Hernández Barroso, F. Gómez Bernal, Y. Fernández Cladera.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

**Introducción:** El cribado neonatal o prueba del talón consiste en un análisis de sangre seca en papel obtenida del talón del recién nacido a las 48 horas de vida y permite la detección precoz de las enfermedades endocrino-metabólicas que se encuentran incluidas en este programa. Esta prueba se realiza a todos los recién nacidos y permite que se puedan aplicar los tratamientos precozmente y mejorar así el pronóstico de la enfermedad. El pasado año,

la cartera común de servicios del SNS se actualizó y en lo que respecta al cribado neonatal, se amplió con el cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) junto con otras enfermedades que ya formaban parte de nuestro programa. La HSC está ocasionada por una alteración en la síntesis de hormonas en la corteza suprarrenal debido a un déficit enzimático que cursa con disminución de los niveles de cortisol, aldosterona y aumento de la producción de andrógenos.

**Objetivos:** Valorar la determinación de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) por fluoroinmunoanálisis a tiempo retardado (PerkinElmer) en sangre seca en papel. Valorar la modificación en el tiempo de incubación.

**Material y métodos:** Para la validación de la técnica se realizaron estudios de precisión intraensayo e interensayo con tres niveles de control y 30 repeticiones para cada uno de los ensayos.

Además, se compararon los resultados obtenidos en 67 muestras en los que se llevó a cabo la técnica según especificaciones del fabricante (incubación de 24 horas) y con una modificación del protocolo basado en la ampliación de la incubación a 72 horas con un análisis de Passing-Bablok.

**Resultados:** Los valores medios, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de los estudios de precisión intraensayo e interensayo para cada uno de los niveles de control se detallan en la siguiente tabla:

17OHP nmol/L de sangre	INTRAENSAYO			INTERENSAYO		
	Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3
<b>Media</b>	26,33	83,47	177,89	26,52	72,76	168,39
<b>DE</b>	2,79	5,97	23,27	4,18	7,54	24,95
<b>CV (%)</b>	10,59	7,15	13,08	15,77	10,36	14,81

En el análisis de Passing-Bablok se obtuvo la siguiente recta:  $17\text{OHP}_{72\text{h incubación}} = -0,523[-1,33-0,03] + 1,033[0,913-1,15] 17\text{OHP}_{24\text{h incubación}}$ . Coeficiente de correlación (r): 0.961.

**Conclusiones:** En relación con la precisión del método analítico, los niveles más bajos de control presentan CV inferiores al proporcionado por el fabricante (CV: 9,7-12,3%), excepto el Q1 para la valoración de precisión interensayo. Según los criterios de aceptabilidad del CLIA (CV intraserial debe ser  $\leq \frac{1}{4}$  del ET permitido (35,3%) y CV interserial  $\leq \frac{1}{3}$  del ET.), ambos niveles cumplen estas premisas. El Q3 presenta CV más elevados que el proporcionado en la ficha técnica y no cumple criterios de aceptabilidad CLIA ni intra ni interserial. Se hace necesario reevaluar la precisión del ensayo con mayor número de repeticiones y evaluación de la significancia de las diferencias observadas en los niveles de control.

Respecto a la comparación de técnicas, no se advierten diferencias constantes ni proporcionales entre ambos métodos. Sin embargo, dado que  $r < 0,975$ , es necesario ampliar el intervalo de valores con muestras adicionales para corroborar estos datos.

#### Bibliografía:

- Recomendaciones para el estudio de la precisión de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico 2003. Química Clínica 2003; 22 (2) 63-65.

### 385

#### DETERMINACIÓN DE MACRO-AST CON GAMMA POLIETILENGLICOL

I. González García<sup>1</sup>, A. Barranco Almohalla<sup>1</sup>, I. Ruiz Artero<sup>1</sup>, J. García Roncero<sup>1</sup>, L. López Montoro<sup>1</sup>, S. Voyer Conde<sup>1</sup>, B.V. Blas López<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara; <sup>2</sup>Clínica La Antigua, Guadalajara.

**Introducción:** El aumento de la actividad de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) de un paciente suele significar la presencia de un problema hepático, aunque hay situaciones donde este aumento no es patológico y se trata de una macroenzima. Estas se forman por la unión de la enzima a diversos componentes del suero, generalmente inmunoglobulinas. Su peso molecular es elevado y por ello su aclaramiento se ve disminuido, produciendo un falso aumento de la enzima. La presencia de macroenzimas puede conducir a confusión diagnóstica y análisis costosos y lentos, o pruebas invasivas, por ello es importante su detección.

**Objetivos:** Establecer un método para identificar la presencia de macro-AST en muestras con AST elevada.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio con 2 muestras que presentaban macro-AST (dato reportado por un laboratorio de referencia) y 40 muestras con AST elevada sin macro-AST (entre 107 y 2048 U/L). La AST se midió mediante método enzimático en Alinity c-series. En primer lugar se aplicó el método de almacenamiento en frío a 4 °C durante 11 días. El segundo método fue una precipitación con gamma polietilenglicol (PEG) Immucor concentración 1:1 (200 µl de cada espécimen), midiendo los valores de AST antes de la adición del PEG y en el sobrenadante, tras agitación en vórtex (10 segundos) y centrifugar las muestras a 13,000 rpm durante 10 minutos. Se considera presencia de macro-AST cuando el % de disminución de la actividad de la enzima es mayor del 73%.

**Resultados:** No se detectó disminución de la AST en las muestras con macro-AST, por el método de almacenamiento en frío durante de 11 días por lo que no continuamos el estudio con las muestras con AST elevada sin macro-AST. Tabla 1.

	Valor día 1 (U/L)	Valor día 3 (U/L)	Valor día 5 (U/L)	Valor día 11 (U/L)
Muestra macro-AST1	495	493	499	509
Muestra macro-AST2	337	347	341	343

Con el segundo método, de precipitación con PEG, se obtuvieron los siguientes resultados (no macro-AST expresadas como media y desviación típica tras comprobar la gaussianidad de las distribuciones) Tabla 2:

Tipo de muestra	Actividad AST antes de PEG (U/L)	Actividad AST tras de PEG (U/L)	% disminución actividad
Macro AST paciente 1	495	123	75,2
Macro AST paciente 2	337	86	74,5
No macro-AST (n=40) media (desviación típica)	453 (449)	404 (404)	10.8 (8.6)

Las muestras con macro-AST presentan un porcentaje de disminución de la actividad de la AST tras precipitación con PEG del 75,2% y 74,5%, mientras que las muestras control con AST elevada sin macro-AST presentan entre un 3 y un 25 % de porcentaje de disminución de AST.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, el almacenamiento a 4°C durante varios días no resultó ser un método útil para el diagnóstico de macro-AST lo que puede ser debido a la heterogeneidad de los complejos formados por diferentes tipos de inmunoglobulinas u otras proteínas con distintas características físico-químicas. Sin embargo, el método de precipitación con PEG proporciona resultados fiables en menos de una hora permitiendo identificar la presencia de macro-AST.

#### Bibliografía:

- Ono S., Importance of laboratory detection of macro-aspartate aminotransferase, International Journal of General Medicine, 2019;12, 433-436.

### 386

#### EFFECTO DE LA HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA Y ANTI PÉPTIDO DEAMINADO DE GLIADINA MEDIANTE EL EQUIPO BIOFLASH (WERFEN)

N. Padilla Apuntate, R. Ferreirós Martínez, Y. González Irazabal, C.G. Puerto Cabeza, C. García Carro.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** Los anticuerpos antitransglutaminasa IgA (AATG-IgA) y los niveles séricos de IgA son utilizados como aproximación diagnóstica inicial de la enfermedad celíaca. Dependiendo del valor obtenido es posible realizar un diagnóstico sin necesidad de biopsia intestinal. Por debajo del punto corte de 10xLSN, debe realizarse siempre biopsia para evitar errores. Los anticuerpos antipéptido deaminado de gliadina IgG (ADGP-IgG) se reservan para pacientes con déficit de IgA.<sup>(1)</sup> Dado que los hematíes contienen transglutaminasa, la presencia de hemólisis puede causar una interferencia negativa que podría dar lugar a la realización de biopsias innecesarias, o a retrasos en el diagnóstico.<sup>(2)</sup> En nuestro laboratorio empleamos los ensayos QUANTA-Flash h-tTGA antitransglutaminasa IgA y DGP IgG en el analizador Bioflash® (Werfen), que recomiendan únicamente no utilizar suero muy hemolizado sin establecer ninguna diferencia entre ambos ensayos.

**Objetivos:** Estudiar el efecto de la presencia de hemólisis en la determinación de AATG -IgA y DGP-IgG en el analizador Bioflash® (Werfen).

**Material y método:** Para la evaluación del efecto de la hemólisis se preparó un hemolizado a partir de una muestra de sangre total de un paciente seronegativo y sin anemia, de acuerdo con el procedimiento de Meites.<sup>(3)</sup> Una vez centrifugado, se diluyó el sobrenadante con suero salino(1+4) y se determinó la concentración de hemoglobina en un analizador DXH900®(BeckmanCoulter). Se prepararon 4 grupos de suero estudio de pacientes sin déficit de IgA (AATG-IgA: <1.9; 29,4; 91.2 y 264.8 U/mL) en los que se midieron los valores de ADGP-IgG (ADGP-IgG: <1.9; 10.6; 89.5 y 18.4 U/mL), y a los que se añadieron cantidades crecientes de hemoglobina o suero estudio1 (dilución máxima 1.16). El suero4 se obtuvo por dilución de un suero estudio con suero1. Las determinaciones

de anticuerpos se realizaron por duplicado. Se calculó el porcentaje de variación ( $100 \cdot [\text{Anticuerpo}]_{\text{Hb}} - [\text{Anticuerpo}]_{\text{suero1}} / [\text{Anticuerpo}]_{\text{suero1}}$ ) con o sin interferente respectivamente. El Test de Welch de comparación de medias y los gráficos de diferencias se realizaron empleando el software estadístico MEDCALC 11.4.2.0.

**Resultados:** En la tabla 1 se recogen los resultados obtenidos para los sueros estudio.

[Hb]g/dL	IH (*)	%Variación AATG-IgA			%Variación ADGP-IgG		
		Suero2	Suero3	Suero4	Suero2	Suero3	Suero4
0,00	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,81	1	-7,4	-3,0	-5,3	0,5	0,1	1,1
1,62	2	-10,5	-3,7	-2,4	3,8	-8,1	2,0
2,43	3	-13,5	-9,0	-6,4	3,6	-0,7	-2,8
3,78	4	-21,9	-9,3	-8,5	-6,5	0,6	-3,7

(\*)DXC700®(BeckmanCoulter)

**Conclusión:** Se confirma una disminución de los valores de AATG-IgA directamente proporcional al grado de hemólisis. La importancia de la interferencia depende de la concentración inicial de anticuerpos. En el suero4 la disminución máxima observada es del 3.7% por lo que aún en muestras con IH=4 no tendría relevancia clínica. En el caso de los ADGP-IgG no se han observado diferencias estadísticamente significativas. Como consecuencia, para evitar falsos negativos, en muestras con [AATG-IgA]<20U/L y cualquier grado de hemólisis, se rechazará la prueba por interferencia. En muestras con [AATG-IgA]>20U/L para evitar extracciones innecesarias, se informarán los resultados con la nota "el valor puede estar falsamente disminuido como consecuencia de la hemólisis".

#### Bibliografía:

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2023 Jan 1;118:59-76.
2. a) Hemolysis Interferes with the Detection of Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies in Celiac Disease. Clinical Chemistry 2010; 56(6):1034-1035. b) Eriksen F, Charoenpatrawut J, Zaman S, Neimann Thomsen I, Bathum L. Hemolysis may cause false negative results and underdiagnosis of celiac disease when measuring anti-tissue transglutaminase antibodies in serum by immunoassays. Scand. J. Clin. Lab. 2018; 428-429.
3. Meites S. Reproducibly simulating hemolysis, for evaluating its interference with chemical methods. Clin Chem. 1973;19(11):1319.

### 387

#### EFFECTO DE LA HEMÓLISIS EN LA MEDICIÓN DE ADENOSINA DESAMINASA EN LÍQUIDO PLEURAL

E. Martínez Marzo, S. Rebollos González, J.J. Perales Afán, R. Tejel Puisac, M. Perán Fernández, L. García Zafra, E. Lara Navarro.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

**Introducción:** La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima ubicua implicada en el catabolismo de purinas. Las

concentraciones más elevadas se encuentran en los linfocitos T, especialmente cuando son estimulados. La concentración de ADA en líquido pleural se encuentra elevada en pacientes con tuberculosis y su medición resulta útil para diferenciar derrames pleurales tuberculosos de otras causas. El valor discriminante para la población con tuberculosis es de 40 U/L.

La influencia de la hemólisis en una magnitud depende de la metodología empleada. Estudios previos indican que existe una interferencia por hemólisis al medir la concentración de ADA. Sin embargo, existen discordancias en el grado de hemólisis que afecta significativamente a los resultados.

**Objetivos:** Evaluar el grado de interferencia producido por hemólisis en la determinación de ADA en líquido pleural, y en base a ellos, establecer criterios de aceptación/rechazo de muestras.

**Material y método:** Se evaluó la interferencia por hemólisis siguiendo las recomendaciones de la SEQC<sup>1</sup>. Se preparó una solución hemolizada con hemoglobina 100 g/L (interferente). Se prepararon dos pools de líquidos pleurales no hemolizados, uno con valores de ADA bajos (13,1 U/L) y otro con valores próximos a la toma de decisión clínica (26,4 U/L). De cada pool se realizaron diluciones con concentraciones crecientes de hemoglobina, desde 0 hasta 1000 mg/dL. A todas las alícuotas se les determinó por duplicado el valor de ADA y el índice de hemólisis (IH) en el analizador Cobas 6000 de Roche. La concentración de ADA se determinó con el kit de reactivos de BioSystems mediante espectrofotometría.

El porcentaje de interferencia se calculó aplicando la fórmula:  $Int = 100 \times (C_d - C_1) / C_1$ , siendo  $C_d$  la media de concentración de ADA en presencia de interferente y  $C_1$  en ausencia de interferente. Se consideró la interferencia significativa cuando el error relativo fue superior al 10%.

#### Resultados:

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0	50	100	200	400	600	800	1000
IH	3	52	98	190	383	573	763	937
ADA (U/L)	13,1	14,5	15	14,7	14,3	15	16,7	20,9
Interferencia (%)	0	10,31	14,12	12,21	9,16	14,12	27,1	59,16

Tabla 1. Resultados de ADA bajos.

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0	50	100	200	400	600	800	1000
IH	2	54	94	186	376	559	753	935
ADA (U/L)	26,4	25,1	24,2	23,8	24,2	25,3	27,3	30,1
Interferencia (%)	0	-4,92	-8,33	-9,85	-8,33	-4,17	3,41	14,02

Tabla 2. Resultados de ADA próximos a la toma de decisión clínica.

**Conclusión:** La hemólisis produce una interferencia positiva (>10%) para valores bajos de ADA cuando la hemoglobina es  $\geq 50$  mg/dL. Sin embargo, para valores de ADA próximos a la toma de decisión clínica existe interferencia positiva (>10%) por hemólisis cuando la hemoglobina es  $> 800$  mg/dL, siendo este punto de corte a

partir del cual el efecto de la hemólisis es significativo y tiene relevancia clínica para el diagnóstico diferencial de derrame pleural tuberculoso. Por tanto, el análisis de ADA en líquido pleural debe rechazarse cuando la hemoglobina es  $> 800$  mg/dL.

#### Bibliografía:

- López Martínez R, Alonso Nieva N, Serrat Orús N, Gella Tomás FJ, Boned Julián B, Canalias Reverter F et al. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documentos de la SEQC. 2014: 21-6.
- Bengoia A, Sanz MP, Rus A, Borque L. Nuevo procedimiento colorimétrico para la determinación de adenosina desaminasa en líquidos biológicos. Rev Diagn Biol. 2001; 50(2): 74-82.
- Marques-García F. Methods for hemolysis interference study in laboratory medicine - a critical review. EJIFCC. 2020; 31(1):85-97.

### 388

#### ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A HIPOTERMIA TERAPÉUTICA POR EPISODIO DE ASFIXIA PERINATAL

M.C. Martín Fernández De Basoa, M.T. Concepción Masip.

Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

**Introducción:** La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) es el conjunto de signos neurológicos que aparecen inmediatamente después del parto tras un episodio de asfixia perinatal definido como cualquier agresión al feto o al recién nacido (RN) por la falta de oxígeno y/o perfusión tisular adecuada. En los casos de EHI moderada o severa está indicada la hipotermia terapéutica para intentar que el cerebro se recupere de la lesión hipóxica-isquémica. La predicción del pronóstico neurológico en niños afectados de EHI es importante y difícil debido a la escasez semiológica y al artefacto producido por la medicación en exploraciones como la TAC, el EEG o los potenciales evocados.

La enolasa neuronal específica (NSE) se ha propuesto como un marcador pronóstico que es capaz de predecir la severidad del daño cerebral en RN con EHI tratados con hipotermia.

**Objetivo:** Evaluar la prueba NSE como marcador de mal pronóstico en RN con EHI sometidos a hipotermia terapéutica.

**Material y método:** Las concentraciones de NSE se determinaron en muestras de líquido cefalorraquídeo (obtenidas entre las 12 y 72 horas del inicio de la hipotermia terapéutica) mediante un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas en un analizador Alinity i (Abbott Científica, S.A). Se descartaron las muestras hemolizadas midiendo el índice de hemólisis en un analizador cobas 8000 (Roche Diagnostics, S.L).

Empleamos los criterios de graduación de la gravedad de la EHI de la Asociación Española de Pediatría y como puntos de corte orientativos de la NSE los propuestos por León Lozano M.Z. et al: 108 ng/mL para resultados adversos (muerte neonatal) y 50 ng/mL para supervivencia neonatal sin repercusiones neurológicas.

	PROBLEMA	EHI	HORAS TRANSCURRIDAS HASTA MEDICIÓN NSE	NSE LCR (ng/mL)	DESENLACE
CASO 1	PARO CARDÍACO (AHOOGAMIENTO PATERA)	SEVERA	12	727,1	EXITUS 3 días
CASO 2	RCP (CIRCULAR CORDÓN)	MODERADA	72	25,7	ALTA 12 días
CASO 3	DIFICULTAD RESPIRATORIA / ACIDOSIS ROTURA UTERINA	MODERADA	48	19,2	ALTA 7 días
CASO 4	PARO CARDÍACO (CIRCULAR CORDÓN)	SEVERA	48	58,2	ALTA 23 días

(Comunicación 388)

Se han revisado las Historias Clínicas de los RN para conocer su desenlace.

**Resultados:** Ante el resultado de NSE, la familia del CASO 1 pudo despedirse de su bebé y realizar un ritual religioso.

**Conclusión:** Nuestros resultados, a pesar del escaso tamaño muestral, son similares a la bibliografía publicada hasta la fecha.

La implementación de este protocolo en nuestro centro incrementa la capacidad de discriminar entre supervivencia o exitus neonatal, como una herramienta diagnóstica adicional a valorar conjuntamente con las pruebas de imagen. De este modo, se ofrece un nuevo enfoque para la mejora en el diagnóstico de la EHI permitiendo a los médicos de Neonatología Intensiva adoptar una decisión terapéutica de forma temprana y eficaz y preparar y orientar a los padres sobre el futuro de sus bebés.

#### Bibliografía:

- León-Lozano MZ. et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. PLoS One. 2020 Jun 1;15(6):e0234082.
- Lee J. Cerebrospinal fluid biomarkers in various pediatric neurologic diseases. Clin Exp Pediatr. 2022 Feb;65(2):81-82.

### 389

#### ESTABILIDAD DE 29 MAGNITUDES BIOQUÍMICAS EN MUESTRAS DE SUERO SOMETIDAS A DIFERENTES TIEMPOS DE ALMACENAMIENTO PRE-CENTRIFUGACIÓN.

G. Ech Cherif El Kettani, E. Rufo Vicente, N. Calderón Cervantes, M. Martínez Bujidos, C. Fernández Prendes.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** Las muestras de sangre extraídas en los centros de Atención Primaria requieren un transporte hacia el Laboratorio Central. Esto, se traduce en un retraso en el tiempo de centrifugación que podría impactar en la estabilidad de las diferentes magnitudes bioquímicas. Por ello, es necesario conocer cómo afecta esta situación a la estabilidad de los analitos y decidir si la muestra es apta

para su análisis garantizando la veracidad de los resultados.

**Objetivos:** Evaluar la estabilidad de 29 magnitudes bioquímicas en muestras de sangre total sometidas a diferentes tiempos de almacenamiento previo a la centrifugación.

**Materiales y estudio:** Se realizó la extracción de 3 tubos de suero de 5mL (BD Vacutainer SST™ Advance) a 30 individuos sanos. Las muestras fueron almacenadas en nevera (2-8° C), centrifugándose a tres tiempos diferentes: inmediatamente tras la retracción del coágulo (T0), a las 4 horas (T4) y a las 5 horas (T5). Se cuantificó albúmina, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina total, bilirrubina directa, creatina-kinasa, cloro, creatinina, ferritina, hierro, fosfato,  $\gamma$ -glutamil transferasa, glucosa, lactato deshidrogenasa, lipasa, magnesio, proteína C reactiva, potasio, proteínas totales, sodio, transferrina, urato, urea, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos, utilizando el analizador AU5800 (Beckman Coulter).

Para cada magnitud se calculó el sesgo (bias) y el valor de referencia del cambio (VRC).

$$\text{Bias} = (\text{Cx} - \text{Cn}) / \text{Cn} \cdot 100$$

Cn: concentración de las magnitudes bioquímicas a T0

Cx: concentración de las magnitudes bioquímicas a T4 y T5

El VRC se calculó siguiendo la recomendación de Alsina et al<sup>(a)</sup> de 2006, con la siguiente fórmula:

$$\text{VRC} = 1,65 \cdot 2^{1/2} \cdot \text{Cvi} / 2$$

Para analitos con pequeña variabilidad biológica, por ejemplo, el sodio (Cvi=0,5), usar Cvi/2 puede ser inapropiado. En su lugar, se ha utilizado el coeficiente de variación analítico (Cva). La ecuación para esta magnitud es:  $\text{VRC} = 1,65 \cdot 2^{1/2} \cdot (\text{Cva})$ .

El VRC se calculó también siguiendo la fórmula  $\text{VRC} = 2^{1/2} \cdot Z \cdot (\text{Cva}^2 + \text{Cvi}^2)^{1/2}$ , descrita por primera vez por Harris y Yasaka<sup>(b)</sup>.

Z= 1,65 para un nivel de probabilidad de 95%, para cambios en una dirección.

Cvi: variación biológica intraindividual, obtenida de EFLM Biological Variation Database.

Cva: variación analítica, obtenida del nivel de control de calidad más cercano al intervalo de referencia.

Cuando el sesgo supere el VRC, los resultados de las magnitudes no deben ser reportados, ya que el error generado excede los criterios de aceptación establecidos.

Magnitudes bioquímicas	T0: Media o mediana (SD/IQR)	T4: Media o mediana (SD/IQR)	Bias (%)	T5: Media o mediana (SD/IQR)	Bias (%)	Cva (%)	VRC <sup>a</sup>	VRC <sup>b</sup>
Potasio (mmol/l)	4,3 (4,2 - 4,4)	4,9 ± 0,3	14,6	5,3 ± 0,4	25,5	0,7	4,8	

Tabla 1. Representación de las magnitudes bioquímicas que se ven afectadas por el tiempo de almacenamiento. (Comunicación 389)

**Resultados:** Todas las magnitudes estudiadas presentan un bias inferior al VRC, excepto el potasio.

**Conclusión:** Todas de las magnitudes bioquímicas se mantienen estables si se conservan entre 2-8°C durante un período de 5 horas previo a su centrifugación. Sin embargo, no se recomienda analizar el potasio si supera las 4 horas de almacenamiento previo a la centrifugación.

**Referencias:**

- alsina MJ, González-Oller C, Comisión de Garantía de Calidad y Acreditación de Laboratorios, Definición del límite de estabilidad de las magnitudes en las muestras biológicas, Quim Clin, 2006;25:81–85
- Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. Clin Chem. 1983;29(1):25-30

### 390

#### ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS ENSAYOS PARA LA MEDIDA DE LA INSULINA

L. Arruti Garate, M.D. Ibáñez Royo, M.J. Torrejón Martínez, C. Foncubierta Gutiérrez, M. Ofrecio Guillén, S. Montero Perdiguero, C. Pérez Leiva, M. Martínez-Novillo González.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** La insulina es una hormona peptídica sintetizada por las células beta del páncreas, y es secretada cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan. Su función principal es controlar la glucemia mediante el transporte y almacenamiento de la glucosa en las células. Se considera que hay una alteración metabólica, cuando la producción de la hormona es insuficiente (Diabetes Mellitus tipo I), o si se genera resistencia a sus acciones (Diabetes Mellitus tipo II).

La insulina, en la práctica clínica, es útil para el diagnóstico y manejo de la diabetes, establecer causas de hipoglucemia, diagnóstico de insulinoma e identificar resistencia insulínica. Una herramienta importante para evaluar la resistencia, así como la funcionalidad de las células beta del páncreas, es el índice HOMA (Homeostasis Model Assesment). Se calcula a partir de los niveles de insulina y glucosa en ayunas.

**Objetivos:** Estudio comparativo de la medida de insulina por dos ensayos y del índice HOMA obtenido.

**Material y métodos:** El estudio se realizó entre el ensayo Immulite® 2000 Insulin (inmunoensayo quimioluminiscente en fase sólida), en el equipo Immulite 2000XPi de Siemens® y el ensayo Access Ultrasensitive Insulin (inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas), en el equipo UniCel Dxl 800 de Beckman Coulter®.

Se seleccionaron 83 muestras de suero (tubos con gelosa), 25 hombres y 58 mujeres, con edades comprendidas entre 6 y 87 años. Se procuró abarcar la mayor parte del rango analítico.

Basándonos en el documento del CLSI EP09-A3 "Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Third Edition". El estudio estadístico se realizó mediante regresión Passing Bablok, gráfica Bland Altman y el índice Kappa.

**Resultados:** La regresión de Passing Bablok y la gráfica de Bland-Altman muestran que existen diferencias sistemáticas constantes y proporcionales entre ambos métodos. Los resultados del método evaluado son discretamente inferiores a los del equipo habitual del laboratorio.

N=83	Y = 0.9506 + 0.6604X (P<0,05)	
	X Immulite® 2000 Insulin	Y Access Ultrasensitive Insulin
Valor mínimo	2.00	1.38
Valor máximo	65.80	110.39
Intercepción (95%)	0.9506 (0.3716 - 1.4491)	
Pendiente (IC 95%)	0.6604 (0.6021 - 0.7263)	
Coefficiente de correlación interclase (IC 95%)	0.9160 (0.8700 - 0.9457)	
Bland-Altman: diferencia de medias (IC 95%)	2,7 (-11,2 a -16.6)	

Se utilizó el índice Kappa para el estudio comparativo del HOMA obteniendo un valor de 0,81.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en el estudio comparativo nos muestran que ambos métodos no son intercambiables. Para poder implementar el método evaluado en nuestro laboratorio, se deberán establecer nuevos rangos de referencia.

El índice Kappa obtenido para el HOMA muestra concordancia entre ambos métodos.

**Bibliografía:**

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition. CLSI Document EP09-A3. Wayne,PA: CLSI; 2013.
- Placzkowska, S., Pawlik-Sobecka, L., Kokot, I., & Piwowar, A. (2019). Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. Biomedical Papers, 163(3), 187-199. doi: 10.5507/bp.2019.021.

### 391

#### ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS EQUIPOS PARA EL ANÁLISIS SISTEMÁTICO DE ORINA

L. Díez Aliste, C. Velando Pascual, S. Blanco Conde, S. Martín Liras, A. Álvarez Val, M.C. Ambrós Marigómez.

*Complejo Asistencial de León, León.*

**Introducción:** El urianálisis mediante tira reactiva es una primera y rápida aproximación al estudio de la orina, con las principales ventajas de la inmediatez y del bajo coste por determinación.

Las tiras reactivas consisten en una serie de almohadillas impregnadas con reactivo, en las cuales se pueden determinar simultáneamente la densidad y el pH, además de la posible existencia de elementos anormales como proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilinógeno, hemáties, leucocitos y nitritos. Los análisis de tira reactiva son determinaciones semicuantitativas en las que el cambio de color en la almohadilla de la tira, resultado de la reacción entre los reactivos de la tira y la orina, se mide con un equipo de fotometría de reflexión para aportar un valor.

**Objetivos:** Determinar la concordancia de los resultados de las tiras de orina procesadas por los analizadores cobas@u411 (Roche Diagnostics®) y UC-MAX (A. Menarini Diagnostics®) con el objetivo de implantar este último en el Laboratorio de Urgencias de nuestro Servicio.

**Material y métodos:** Para nuestro estudio utilizamos por un lado el equipo cobas®u411 y las tiras reactivas Combur Test® M (Roche Diagnostics®) y por otro lado el equipo UC-MAX y las tiras reactivas LabStrip U11 Plus MD (A. Menarini Diagnostics®).

Se analizaron 171 muestras de orina por ambos equipos en un intervalo de tiempo de media hora y se determinaron los siguientes parámetros: pH, densidad, hematíes, leucocitos, nitritos, glucosa, proteínas, bilirrubina, urobilinógeno y cetonas.

Para el análisis de resultados se establecieron de 3 a 5 categorías según el parámetro analizado. El estudio estadístico de correlación entre ambas lecturas automatizadas se realizó mediante el cálculo del índice Kappa, siendo SPSS v.25 el software empleado.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Parámetros	Índice Kappa	p-valor
pH	0,72	p<0,001
Densidad	0,52	
Hematíes	0,90	
Leucocitos	0,90	
Nitritos	0,86	
Glucosa	0,91	
Proteínas	0,69	
Bilirrubina	1,00	
Urobilinógeno	1,00	
Cetonas	0,85	

Índice Kappa	Concordancia
0,00 - 0,19	Muy débil
0,20 - 0,39	Débil
0,40 - 0,59	Moderada
0,60 - 0,79	Buena
0,80 - 1,00	Muy buena

Existe muy buena concordancia para hematíes, leucocitos, nitritos, glucosa, bilirrubina, urobilinógeno y cetonas, buena concordancia para pH y proteínas y moderada concordancia para la densidad.

**Conclusiones:** De los resultados obtenidos de los índices Kappa calculados se puede concluir que ambos analizadores son comparables e intercambiables. Por tanto, se puede implantar el analizador UC-MAX (A. Menarini Diagnostics®) en el Laboratorio de Urgencias de nuestro Servicio.

#### Bibliografía:

1. A. González Hernández. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 3ª Edición. Barcelona, España: Elsevier; 2019.

392

### ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA: PCT-BRAHMS VIDAS® FRENTE A PCT-BRAHMS ALINITY®

J.A. Castellano Del Toro, A. Vallejo Alonso, I. Lebreo Álvarez, D. Perez Jiménez, M. Sánchez Oñoro, J.L. Pérez Cobo, R. Mosquera Paz.

*Hospital General de Fuerteventura, Puerto del Rosario.*

**Introducción:** La Procalcitonina (PCT) es un biomarcador muy demandado en el laboratorio clínico como indicador de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y monitorización de antibioterapia.

Generalmente los valores de referencia se establecen con resultados menores a 0,5 ng/mL, que indican una alta improbabilidad de bacteriemia. Para resultados entre 0,5-2 ng/mL existe un riesgo bajo, resultados superiores a 2 ng/mL indican un alto riesgo de sepsis y resultados superiores a 10 ng/mL probable shock séptico.

**Objetivos:** Nuestro objetivo es comparar dos métodos analíticos: PCT-BRAHMS Vidas® (Biomérieux) y PCT-BRAHMS Alinity i (Abbott) y comprobar si son intercambiables en nuestro laboratorio de urgencias.

**Métodos:** Se analizaron 73 muestras de suero de pacientes procedentes del Servicio de Urgencias Hospitalario. Las muestras fueron seleccionadas aleatoriamente y se procesaron en paralelo por ambos equipos. Para el procesamiento de las muestras no transcurrió más de 30 minutos desde la recepción hasta el pipeteo en los equipos, evitando en mayor medida la degradación de la PCT. Los métodos comparados fueron:

- (x) Vidas® PCT, enzyme-linked immunosorbent with fluorescence detection assay (ELFA).
- (y) PCT Alinity-Abbott, chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)

Para la comparación entre ambos métodos se utilizó el análisis de regresión Passing-Bablok, el coeficiente de correlación de Spearman (r) y el análisis de concordancia de Bland-Altman (BA) con el software estadístico MedCalc v20.211.

**Resultados:** La prueba de Passing-Bablok mostró diferencias significativas de la linealidad  $p < 0,01$ . La ecuación de regresión hallada ha sido  $y = 0.0113 + 0.775x$  con un IC 95% para la ordenada de de -0.0100 a 0.023 y para la pendiente de 0.7255 a 1.0001. Esto indica que la diferencia sistemática incluye el valor 0 para la ordenada y que la diferencia proporcional incluye el valor 1 para la pendiente, por lo tanto, podemos afirmar que no existen diferencias significativas entre ambos métodos.

En líneas generales, se obtuvo una buena correlación entre ambos métodos  $r=0,905$  ( $p<0,0001$ ) 95%IC (0.852-0.939). En el gráfico BA se obtiene una diferencia media de 0.73 sin datos fuera de los límites de  $\pm 2$  SD.

Las mayores diferencias analíticas las encontramos en valores de referencia superiores a 10 ng/mL con resultados más altos en Vidas frente a Alinity.

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos, podemos concluir que ambos métodos son intercambiables ya que existe una buena correlación entre ellos y permiten establecer el diagnóstico de sepsis.

Por lo tanto, el método CMIA de Alinity nos permite el cambio de metodología, que supone una mejora en nuestro



laboratorio de urgencias por la automatización, la mayor rapidez en la entrega de resultados y el menor precio por determinación respecto al método ELFA de Vidas que utilizamos en la actualidad.

Como limitación, tenemos la diferencia significativa en resultados superiores a 10 ng/mL, donde PCT-Vidas presenta resultados superiores a PCT-Alinity, aspecto importante en la monitorización de pacientes para desescalada antibiótica y posible alta hospitalaria. Para resolver este apartado, se ha informado a los servicios clínicos implicados del cambio de metodología para poder realizar seguimiento estrecho en pacientes que así lo requieran.

#### Bibliografía:

- Díaz R, Ojuo E, Guevara P et al. Procalcitonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio. SEQC. 2011;14-19.
- F. Manrique Abril, et al. Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. INFECTIO. 2019 ;133-142.
- M. Boronat García et al. Estudio de un método inmunoturbidimétrico para la cuantificación de procalcitonina y su capacidad para el diagnóstico de sepsis. Revista del Laboratorio Clínico-Elsevier. 2015; 173-178.

393

### ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA MEDIDA DE LA ANDROSTENEDIONA

L. Arruti Garate, M.D. Ibáñez Royo, M.J. Torrejón Martínez, C. Foncubierta Gutiérrez, M.I. Llanos Pizarro, Á. Racionero Hernández, S. Soto Álvarez, M. Martínez-Novillo González.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** La androstenediona es una hormona esteroidea que se produce principalmente en las glándulas suprarrenales, en los ovarios y en los testículos, y que es precursora para la síntesis de la testosterona y del estradiol. La producción de la androstenediona suprarrenal es regulada por la ACTH, mientras que la producción gonadal está regulada por las gonadotropinas.

Su medida se utiliza fundamentalmente para evaluar la producción de andrógenos y la función ovárica y testicular. Está indicada para el diagnóstico y seguimiento del Síndrome de Ovario Poliquístico, sobre todo cuando las concentraciones de testosterona no están elevadas. Niveles muy aumentados pueden sugerir la existencia de un tumor suprarrenal u ovárico, o una Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

Recientemente ha aparecido un nuevo método para la medida mediante electroquimioluminiscencia de esta hormona, que está estandarizado frente al material de referencia certificado NMIA M955 del instituto nacional de medición de Australia.

**Objetivos:** Evaluar la comparabilidad de los resultados de la androstenediona, entre los equipos IMMULITE® 2000 de Siemens y Cobas® e411 de Roche.

**Material y método:** El estudio se realizó siguiendo el documento del CLSI EP09-A3.

Se seleccionaron 80 muestras de suero (tubo Vacuette con gelosa, Greiner®), de las cuales 21 eran hombres y 59 mujeres, entre 7 y 86 años. Se abarcó todo el rango

analítico y se procesaron en paralelo por ambos métodos en los equipos Immulite® 2000 (Siemens) y Cobas® e411 (Roche). Ambos equipos utilizan el inmunoensayo de quimioluminiscencia.

El estudio estadístico se realizó mediante la regresión Passing Bablok y la gráfica de Bland Altman.

#### Resultados:

N=80	y = 0,3106 + 0,5592x (P>0,10)	
	x = Immulite® 2000 XPi	y = Cobas® e411
Valor mínimo	0,30	0,15
Valor máximo	9,30	5,77
Ordenada origen (IC 95%)	0,3106 (0,2400- 0,4072)	
Pendiente (IC 95%)	0,5592 (0,5160-0,6000)	
Bland-Altman: diferencia de medias (IC 95%)	1,4 (-4,3-7,1)	

El coeficiente de correlación de concordancia fue de 0.5557, con un intervalo de confianza (IC 95%) de 0.4869-0.6178.

El estudio estadístico muestra la existencia de un error sistemático constante y proporcional.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos para la androstenediona en los dos equipos no son intercambiables. Para poder utilizar el método evaluado, es necesario establecer nuevos rangos de referencia en nuestra población.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition. CLSI Document EP09-A3. Wayne,PA: CLSI; 2013.
- Badawy MT, Sobeh M, Xiao J, Farag MA. Androstenedione (a Natural Steroid and a Drug Supplement): A Comprehensive Review of Its Consumption, Metabolism, Health Effects, and Toxicity with Sex Differences. Molecules. 2021 Oct 14;26(20):6210. doi: 10.3390/molecules26206210. PMID: 34684800; PMCID: PMC8539210.

394

### ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES TÉCNICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN SUERO

E. Sancho Fitos, M. Menacho Román, C. Santiuste Puente, L. Caja Guayerbas, A. Cortés Gómez, L. Martínez Cid, S. Jiménez Sánchez, I. Arribas Gómez.

*Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

**Introducción:** La albúmina es una proteína, sintetizada por el hígado y cuya principal función es mantener la presión oncótica de los vasos vascular, evitando así la extravasación de líquido extracelular. Además, presenta otras funciones como ser la encargada de transportar vía sanguínea las hormonas tiroideas, además de otras sustancias, contribuye a la regulación del pH y participa en otros procesos de metabolismo y desintoxicación de sustancias como la bilirrubina, iones, enzimas y metales.

Sus niveles se pueden ver disminuidos en situaciones de

fallo renal, afectación del hígado, como cirrosis, y en casos de desnutrición.

**Objetivo:** Comparar la intercambiabilidad entre tres métodos de detección de albúmina en suero; nefelometría (AlbVista), espectrofotometría con púrpura de bromocresol (AlbP) y con verde de bromocresol (AlbV).

**Material y métodos:** Se procesaron 119 muestras por duplicado y en paralelo por los tres tipos de ensayos. La nefelometría en equipo Vista-Siemens y las espectrofotometrías en equipos Alinity c-Abbott.

La comparación de los resultados se realizó mediante el análisis estadístico de Bland-Altman y Passing-Bablok utilizando el programa de MedcalcO.

**Resultados:** Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 1: Estudio de comparación mediante Bland-Altman.

	MEDIA ABSOLUTA ( $\pm 1,96$ SD)	MEDIA RELATIVA % ( $\pm 1,96$ SD)
AlbVista-AlbP	0,138 (-0,186 a 0,461)	4,747 (-5,386 a 14,880)
AlbVista-AlbV	0,0719 (-0,392 a 0,535)	0,553 (-16,774 a 17,879)
AlbP-AlbV	-0,0657 (-0,433 a 0,302)	-4,176 (-23,924 a 15,572)

SD: Desviación estándar.

Tabla 2: Estudio de comparación mediante Passing-Bablok.

	ORDENADA EN EL ORIGEN (IC 95%)	PENDIENTE (IC 95%)	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (IC95%)
AlbVista-AlbP	-0,158 (-0,213 a -0,087)	1,005 (0,983 a 1,026)	0,988 (0,982 a 0,991)
AlbVista-AlbV	0,389 (0,258 a 0,502)	0,871 (0,838 a 0,907)	0,980 (0,972 a 0,986)
AlbP-AlbV	0,468 (0,372 a 0,544)	0,879 (0,857 a 0,905)	0,9924 (0,989 a 0,995)

IC: Intervalo de confianza.

Mediante Bland-Altman las tres comparaciones incluyen el 0 en su IC, sin embargo, estos son muy amplios, siendo el más similar la comparación del método AlbVista con el AlbV.

En Passing-Bablok ningún IC de la ordenada en el origen pasa por 0, indicando error sistemático constante. Además, el AlbVista-AlbV y AlbP-AlbV presentan un error proporcional ya que sus IC de la pendiente no pasan por 1.

**Conclusiones:** Según el estudio de Bland-Altman los tres métodos serían intercambiables, ya que las especificaciones de European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine definen la especificación mínima para la albúmina en un error relativo del 5.2%.

Sin embargo, el estudio estadístico de Passing-Bablok, no es tan esclarecedor, ya que tan solo la comparación entre AlbVista y AlbV presentan una variabilidad menor. Concluyendo que en caso de cambiar de técnica se precisaría establecer nuevos valores de referencia.

#### Bibliografía:

- Prada de Merino, E, Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados, Revista del laboratorio, 7(1), 2014, 17-24.

### 395

#### ESTUDIO COMPARATIVO DE TROPONINA I ULTRASENSIBLE EN LOS ANALIZADORES ADVIA CENTAUR XP Y DIMENSION EXL

D. González Benito, C. Baamonde Calzada, J.I. Gutiérrez Revilla, M.D.F. Mateos García, L.Á. Roncero Bartolomé, L. Agüero Cobo, N. Coterón González, I.F. Vallina López Doriga.

Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega.

**Introducción:** Nuestra área sanitaria de 170.000 habitantes aproximadamente, cuenta con dos hospitales, un hospital comarcal y otro satélite, que presta atención sanitaria a una población aproximada de 25.000 habitantes geográficamente muy dispersa, asegurando una atención sanitaria de calidad. Dispone de un laboratorio que cuenta con analizadores en los que se realizan todos los parámetros básicos y de urgencias, siendo dependiente del servicio de Análisis Clínicos del hospital comarcal.

Debido al menor número de muestras y de personal, dicho laboratorio cuenta con unos analizadores diferentes al de referencia pero que ofrecen resultados de calidad. Por esta razón y al tratarse de dos laboratorios en la misma área, tiene que existir una correlación, una intercambiabilidad de resultados y unos mismos valores de referencia para cada uno de los parámetros, teniendo que añadir algún factor de corrección en uno de los analizadores si hiciera falta.

Un parámetro imprescindible en cualquier laboratorio de urgencias es la troponina, en nuestros laboratorios tenemos la troponina I ultrasensible (TNIH) que, junto a la T, son actualmente los marcadores más útiles y eficientes en el diagnóstico de daño miocárdico. Por una parte, posee un valor predictivo negativo alrededor del 99%, que reduce de manera relevante la estancia hospitalaria y el número de pruebas complementarias adicionales y, por tanto, los costes y por otra, es el marcador bioquímico más sensible y específico para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio ya que una elevación paulatina de su concentración es indicadora que el paciente lo está sufriendo.

**Objetivos:** Comparar la intercambiabilidad de los valores de TNIH medidos en el analizador del hospital comarcal Advia Centaur XP, con los del analizador del hospital satélite Dimension EXL.

**Material y método:** Se analizaron 48 muestras de suero en ambos analizadores que comparten mismo fabricante (Siemens Healthcare Diagnostics) y metodología (inmunoensayo de quimioluminiscencia directa tipo sándwich). Los resultados fueron comparados mediante la regresión de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Spearman, utilizando el programa estadístico de Medcalc. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** La correlación tiene la siguiente ecuación:  $Y = -1,0683 + 1.0314X$ ; siendo Y Advia Centaur XP y X Dimension EXL. Los intervalos de confianza del 95% fueron -4.1356 a 0.9435 para la ordenada en el origen y 0.9999 a 1.0689 para la pendiente. El coeficiente de correlación fue de 0,9981.

Según los resultados, no se aprecia error sistemático constante ni proporcional significativo ya que el intervalo de confianza para la ordenada en el origen contiene el valor 0 y el de la pendiente el valor 1.

**Conclusión:** La comparación de las medidas de concentraciones de TNIH en ambos analizadores

es adecuada ya que presentan buena correlación y transferibilidad de resultados. Así pues, los resultados proporcionados por los analizadores son intercambiables, por lo que podemos determinar TNIH en ambos laboratorios sin necesidad de añadir ningún factor de corrección, ni modificar los valores de referencia.

#### Bibliografía:

- Alquézar-Arbé, A. Cardiac troponin measurement and interpretation in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: a consensus statement. *Emergencias*. 2018; 30(5):336-349.
- Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-2264.
- Martínez Morillo, E. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimiento de medida, Sociedad Española de Química Clínica, Comité Científico Comisión de Metrología, Documento K, Fase 3, Versión 2, 2011, 7-13.

396

### ESTUDIO DE COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA DETERMINACIÓN DE RENINA Y ALDOSTERONA ENTRE MAGLUMI® 1000 Y LIAISON® XL

A. Caro Pradillos, M.T. Carande Del Río, A. Sáez-Benito Godino, M.D.L.M. Calero Ruiz.

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

**Introducción:** La renina es una hormona producida por el riñón, concretamente por las células granulares del aparato yuxtglomerular. Son varios los estímulos que producen su liberación, siendo los más importantes una disminución de la volemia, una disminución de la concentración del sodio y la mediación del sistema simpático para la regulación de la presión arterial. Su liberación produce una escisión sobre la angiotensina I en pulmón, generando angiotensina II, que a nivel de las glándulas suprarrenales genera la liberación de Aldosterona. Ésta actúa a nivel del túbulo contorneado distal y colector, aumentando la recaptación de sodio, lo que conlleva mayor reabsorción de agua.

En patologías como hiperaldosteronismo primario, aumenta la producción de aldosterona, que a su vez genera una supresión de la actividad de la renina, generando como eventos principales hipokalemia y alteraciones de la tensión arterial. Es por ello que el laboratorio cumple un papel esencial en el control de estas patologías.

**Objetivo:** Comparar las concentraciones de renina y aldosterona determinadas mediante técnicas de inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) usando distintos equipos: Liaison® XL (DiaSorin) y Maglumi® 1000

**Materiales y métodos:** Se tomaron de manera aleatoria 71 muestras de pacientes de ambos sexos en los que se realizaron las determinaciones de renina y 73 para la aldosterona. Tras ser centrifugadas fueron analizadas en el equipo Liaison® XL y congeladas para más tarde proceder a ser analizadas en Maglumi® 1000.

Se compararon los resultados mediante la regresión de Passing-Bablock, el análisis de diferencias de Bland-Altman y el coeficiente Lin, utilizando el programa estadístico Medcalc®.

#### Resultados:

	n	Regresión de Passing-Bablock		Bland - Altman (IC 95%)	Coeficiente de Lin (IC 95%)
		Constante A (IC 95%)	Constante B (IC 95%)		
Renina	71	2.9724 (1.9454 – 4.4287)	0.8245 (0.7533 - 0.9779)	11.4 (91.4 – -68.6)	0.9061 (0.8622 – 0.9365)
Aldosterona	73	-0.5461 (-1.7769 – 0.5294)	0.9579 (0.8662 -- 1.0741)	2.0 (13.1 – -9.1)	0.9631 (0.9439 – 0.9758)

El Bland-Altman en el caso de la renina, determina que la diferencia entre ambos equipos se fija en 11.4  $\mu\text{U/mL}$  de media, aunque la diferencia presenta un valor proporcional que aumenta en valores crecientes. No existe relación lineal (Cusum test ( $p < 0.01$ )) y el coeficiente de Lin indica una concordancia moderada.

Sin embargo, en el caso de la aldosterona, el Bland-Altman muestra una diferencia a niveles bajos, dando un sesgo proporcional a la concentración. Existe entre los resultados correlación lineal (Cusum test ( $p > 0.10$ )) y en este caso el coeficiente de Lin marca un grado de concordancia sustancial.

**Conclusiones:** En el caso de la renina los métodos presentan diferencias significativas en la ordenada en el origen y en la pendiente, por lo que podemos considerar que no son trazables ni intercambiables entre sí, además no existe relación lineal entre ellos.

En la determinación de aldosterona no encontramos diferencias significativas ni en la ordenada en el origen ni en la pendiente, tampoco desviación significativa de la linealidad.

#### Bibliografía:

- SEQC. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, Recomendaciones para el Estudio de la Veracidad en el Laboratorio Clínico Mediante la Comparación de Procedimientos de Medida, Documentos de la SEQC, 2021, 17-23.

397

### ESTUDIO DE COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA EL MARCADOR TUMORAL ANTÍGENO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (SCC)

D. Armas Méndez, L. Gisbert, A. Mtnez-Azkona, M. Garcia Barcina, L. Bretaña Garcia De Andoin, Y. Ortega.

*IMQ Análisis Clínicos, BILBAO.*

**Introducción:** El antígeno SCC pertenece a la familia de inhibidores de la serinproteasas. Es un marcador tumoral de las neoplasias epidermoides, principalmente de cérvix, pulmón, laringe y ano, aunque pueden existir falsos positivos como en enfermedades dermatológicas. Como la mayoría de los marcadores tumorales, sirve de pronóstico en la detección temprana de recidiva y en el seguimiento durante el tratamiento.

**Objetivos:** Se realizó un estudio con 80 muestras de pacientes de ambos sexos aleatorias y se determinó los niveles de SCC por dos métodos analíticos distintos. Las muestras fueron centrifugadas y procesadas el mismo día por todos los métodos.

El objetivo fue comparar un nuevo método (Inmunoensayo por quimioluminiscencia competitivo, MAGLUMI® 2000) con

el del laboratorio de referencia para implementar en nuestro laboratorio.

**Materiales y métodos:** Métodos de determinación: Maglumi SCCA (CLIA), Inmunoensayo por quimioluminiscencia competitivo en el analizador MAGLUMI® 2000 y el ensayo por inmunoluminiscencia ARCHITECT SCC Reagent Kit en el analizador ARCHITECT c4000 de Abbott.

Se compararon los resultados mediante el análisis de regresión Passing-Bablok, el análisis diferencias de Bland-Altman y la correlación de Spearman mediante el programa estadístico MedCalc®, además del índice de correlación Kappa.

**Resultados:** La recta de regresión obtenida mediante Passing Bablok es la siguiente:  $Y=0,23+0,46x$ . Los intervalos de confianza obtenidos para la ordenada en el origen y la pendiente se muestran en la tabla superior, ambas con un intervalo de confianza del 95%.

El coeficiente de correlación de Spearman al enfrentar los datos obtenidos mediante ambas técnicas es de 0,848, y la diferencia de medias de Bland-Altman muestra un valor de 1,7. Además, el análisis de concordancia realizado mediante el índice Kappa muestra un grado de concordancia "bueno" ( $Kappa=0,727$ ).

Passing Bablok	IC 95% ordenada origen	IC 95% pendiente
$Y=0,231579+0,460526x$	0,2316 (0,1537-0,3294)	0,4605 (0,4276-0,5009)

Coef correlación Rho Spearman	Diferencia de medias Bland-Altman
0,848 (0,773-0,900) $P<0,0001$	1,7 (1,1626-2,2529)

ÍNDICE KAPPA	ERROR ESTÁNDAR	I.C 95%	Fuerza de la concordancia
0,727	0,076	(0,577-0,877)	<0,20 Pobre
			0,21-0,40 Débil
			0,41-0,60 Moderada
			<b>0,61-0,80 Buena</b>
			0,81-1,00 Muy buena

**Conclusiones:** En la recta de regresión obtenida mediante Passing Bablok, se observa que la pendiente de dicha recta no incluye el valor 1, así como la ordenada en el origen no incluye el valor 0. Estos resultados evidencian que ambas técnicas no son intercambiables. Asimismo, el análisis Bland-Altman de diferencia de medias no incluye el valor 0, lo cual indica la existencia de diferencias significativas entre ambas metodologías.

Sin embargo, existe una alta correlación entre dichas técnicas, la cual ha sido calculada mediante el Coeficiente Rho de Spearman. Igualmente, al analizar el grado de concordancia Kappa entre los pacientes considerados patológicos y no patológicos por medio de ambas técnicas, se ha hallado un buen grado de concordancia.

#### Bibliografía:

- Chan JK, Teoh D, Hu JM, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):370-6.
- Castaño Castaño R, Rebollo Palos J, Gómez

Torreblanca A. Los marcadores tumorales y su implicación práctica en el laboratorio II (1st ed). Málaga, España; 2012 Available from: <https:// analisisclnicosblog.files.wordpress.com/2012/10/ los-marcadores-tumorales-y-su-implicacion-3b3n-prc3a1ctica-en-el-laboratorio-ii.pdf>

- Abraira V. Notas estadísticas. El Índice Kappa. *Semergen*. 2000; 27: 247-249.
- E. Martínez Morillo, F.J. Gella Tomás, N. Alonso Nieva, B. Boned Juliani, F. Canalías Reverter, S. Izquierdo Álvarez, N. Serrat Orus. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. *Documentos de la SEQC*. 2011; 7-13.

### 398

#### ESTUDIO DE CONCORDANCIA DE DOS MÉTODOS DE MEDICIÓN DE ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA

M.I. Díaz López, M.D. López Abellán, Á. Puche Candel, S. Attaibi, A. Fernández Reina, E. Martín García, M.T. Orgaz Morales, C. Nieto Sánchez.

*Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.*

**Introducción:** Los anticuerpos antiperoxidasa (Ac-TPO) son autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO), enzima que cumple una función esencial en la formación de las hormonas tiroideas (en concreto, en la yodación de la L-tirosina y en el acoplamiento químico de la mono y di-yodotirosina resultantes para formar las hormonas tiroideas T4, T3 y rT3). La TPO es potencialmente autoantigénica y se encuentran títulos altos de Ac-TPO en hasta el 90% de los pacientes con una tiroiditis crónica de Hashimoto y en el 70% de pacientes con enfermedad de Graves.

De este modo, la medición de Ac-TPO permite diagnosticar tiroiditis de causa autoinmune, aunque un hallazgo negativo no descarta la presencia de enfermedad autoinmune. La determinación de los Ac-TPO no tiene ninguna importancia para la monitorización de remisión inmunológica en la tiroiditis autoinmune. Es importante tener en cuenta que el valor de decisión o punto de corte para la presencia o ausencia de Ac-TPO depende del método de determinación.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia entre los resultados cualitativos (positivo, negativo) de Ac-TPO obtenidos mediante dos inmunoensayos diferentes: *Zenit RA Anti-TPO* analizado en el Zenit RA de Menarini diagnostics por inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) y *Elecsys Anti-TPO* analizado en el Cobas e801 de Roche mediante electroquimioluminiscente (ECLIA).

**Métodos:** Se procesaron 108 muestras para la determinación simultánea de Ac-TPO en suero por el método habitual de nuestro laboratorio (Zenit RA, Menarini) y por el nuevo método a evaluar (Cobas e801, Roche).

Se excluyeron para el análisis de los datos 8 muestras en las que obtuvieron resultados "dudosos" o "indeterminados" por el método de Menarini, ya que para el método de Roche solo se obtienen resultados positivos o negativos ante la presencia de Ac-TPO en suero. Los resultados de ambos ensayos se evaluaron mediante el coeficiente de concordancia kappa para evaluar los resultados de Ac-TPO, informados de forma cualitativa como positivos o negativos.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa MedCalc v.15.0.

**Resultados:** Tras el análisis estadístico de los datos, se obtuvo un coeficiente kappa de concordancia de 0,839 (IC95% de 0,732 a 0,946) para los resultados cualitativos con una tasa de acuerdo del 92%.

El análisis de la concordancia de los resultados obtenidos por ambos métodos se muestra en la **Tabla 1**.

Resultados en Zenit RA Menarini	Resultados en Cobas e801 Roche	
	Negativo	Positivo
Negativo	41	6
Positivo	2	51

**Conclusiones:** El resultado del coeficiente kappa ( $\kappa > 0,8$ ), según la escala de interpretación de Landis y Koch, denota una concordancia muy buena de los datos cualitativos.

#### Bibliografía:

1. SEQC. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, Recomendaciones para el Estudio de la Veracidad en el Laboratorio Clínico Mediante la Comparación de Procedimientos de Medida, Documentos de la SEQC, 2021, 17-23.

399

### ESTUDIO DE CONCORDANCIA DE DOS MÉTODOS DE MEDICIÓN DE IGF-1

A. Fernández Reina, A.I. Sánchez Bermúdez, M. García Morales, E. Martín García, L. Martín Nieto, C.R. Mendoza Silva, C. Nieto Sánchez, T. Orgaz Morales.

*Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.*

**Introducción:** El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) es una hormona polipeptídica hepática que realiza la mayoría de las acciones metabólicas y anabólicas tras ser estimulada por la hormona de crecimiento, además de inhibir mediante un mecanismo de feed-back negativo su secreción hipofisaria.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue comparar dos métodos de medición de IGF-1 por electroquimioluminiscencia: Immulite 2000 IGF-I (Siemens Healthcare Diagnostics®) y Liaison IGF-I (DiaSorin S.p.A®).

**Material y Métodos:** Se procesaron 76 muestras de suero para la determinación simultánea de IGF-1 por el método habitual de nuestro laboratorio (Immulite 2000 IGF-I) y por el nuevo método a evaluar (Liaison IGF-I), ambos trazables al 1º estándar OMS NIBSC IRR 02/254. Los resultados de ambos ensayos fueron evaluados mediante el coeficiente de correlación de Pearson, el test de Cusum de linealidad y el test no parámetro de regresión de Passing-Bablok. Se determinó el grado de concordancia mediante el método de Bland-Altman y el coeficiente de concordancia de Lin (CCC), todo utilizando el programa MedCalc v.15.0.

**Resultados:** El coeficiente de correlación de Pearson fue 0,988. Se comprobó el supuesto de linealidad con una  $P > 0,10$  según el test de Cusum. La ecuación de regresión usando el análisis de Passing-Bablok fue:  $y = 2,8701 + 1,3383x$  (IC95% de la pendiente: 1,2821-1,3974 y de la

ordenada en el origen: -5,7750-12,3779), siendo variable  $x =$  concentración de IGF-1 en IMMULITE y variable  $y =$  concentración de IGF-1 en LIAISON. En el gráfico de Bland-Altman se representó en el eje de ordenadas la diferencia relativa porcentual ( $[(\text{IGF-1 (LIAISON)} - \text{IGF-1 (IMMULITE)}) / \text{PROMEDIO}]$ ) y en el eje de abscisas el promedio obteniendo un sesgo de 31,4% (-1,96SD: 52,9%; +1,96SD: 9,9%). Se obtuvo un CCC de 0,848 (IC95% de 0,800 a 0,885).

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos con el coeficiente de Pearson, las mediciones muestran buena correlación lineal. Sin embargo, la recta de regresión de Passing-Bablok muestra un error proporcional (IC pendiente  $> 1$ ). Esto se evidencia en los resultados mostrados en el gráfico de Bland-Altman que muestran como el intervalo que incluye el 95% de las mediciones ( $\pm 196\text{SD}$ ) no incluye al valor 0, lo que se traduce en un sesgo proporcional haciendo que los resultados de ambos equipos no serían intercambiables. Además, se observa un pobre acuerdo ( $\text{CCC} < 0,9$ ) según la escala de McBrige.

Al no ser métodos intercambiables, se deben establecer valores de referencia diferentes para cada método. En este caso además se recomienda el uso de las calculadoras SDS de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición que transforma los valores de IGF-1 en puntuaciones de SD en función del sexo y la edad.

#### Bibliografía:

- Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Ed. 24 (2022), Chapter 25, 387-424.e6.

400

### ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE DOS MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE B2-MICROGLOBULINA

Á.C. López Regueiro, S. Real Gutiérrez, M.D.L.Á. Iglesias De La Puente, P. Puerta Fonollá.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La  $\beta_2$ -microglobulina es una proteína no glicosilada de bajo peso molecular que forma parte de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, presente en todas las células nucleadas. Se encuentra en la mayoría de fluidos del organismo y sus niveles pueden incrementarse principalmente en pacientes que padecen enfermedades linfoproliferativas, insuficiencia renal y enfermedades autoinmunes. Es útil como marcador tumoral ya que cuando está elevado en sangre se correlaciona con una mayor masa tumoral y una función renal reducida en los pacientes con mieloma múltiple.

**Objetivos:** Comparar la concordancia de los resultados de la  $\beta_2$ -microglobulina entre el Optilite de Binding Site, que realiza la medida mediante un método turbidimétrico, y el Liaison XL de DiaSorin, que la realiza mediante un inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA).

**Material y método:** stras para la determinación de  $\beta_2$ -microglobulina en suero mediante CLIA en Liaison XL y turbidimetría en Optilite, por duplicado y en el mismo día. Se determinó el grado de acuerdo mediante el análisis estadístico de Bland-Altman o análisis de las diferencias y el coeficiente de correlación de Lin. El grado de asociación lineal se calculó mediante el test no paramétrico de regresión de Passing Bablok. Los resultados se obtuvieron mediante

el programa MedCalc versión 11.

**Resultados:** La determinación de Passing-Bablok proporcionó la siguiente ecuación  $y=0,552006 + 0,921707x$  (IC 95% de la intersección 0,4089 – 0,6887; IC 95% de la pendiente 0,9017 – 0,9643; variable x: Optilite; variable y: Liaison XL\_S). En cuanto al gráfico de Bland-Altman, la diferencia promedio obtenida fue: Optilite – Liaison XL = -0,2196 (-0,5857 – 0,1465). El valor P fue de 0,2326, el límite inferior -2,4930 (IC 95% -3,1238 – (-1,8621)) y el límite superior 2,0538 (IC 95% 1,4230 – 2,6846).

**Conclusión:** Existe error sistemático cuando se emplea el análisis de Passing-Bablok (ordenada en el origen no pasa por 0) y proporcionales (pendiente no pasa por 1), pero los valores al 95% CI se aproximan a 0 y 1 respectivamente. Según el método de Bland-Altman no existen diferencias significativas dado que el valor 0 se incluye en el intervalo de confianza. Por lo tanto, los métodos no son intercambiables y se deberían adoptar valores de referencia distintos para cada técnica.

#### Bibliografía:

- SEQC. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, Recomendaciones para el Estudio de la Veracidad en el Laboratorio Clínico Mediante la Comparación de Procedimientos de Medida, Documentos de la SEQC, 2021, 17-23.

## 401

### ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE DOS MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DEL SEDIMENTO URINARIO: MICROSCOPIA ÓPTICA VS SEDIMAX (A. MENARINI DIAGNOSTICS®)

C. Velando Pascual, L. Díez Aliste, S. Blanco Conde, S. Martín Liras, R. Iglesias García, A. Alvarez Val.

Complejo Asistencial de León, León.

**Introducción:** El análisis del sedimento urinario es un análisis sencillo y de bajo coste económico con versátil utilidad diagnóstica. Consiste en el estudio de los elementos formes de la orina empleando microscopía óptica. Tradicionalmente el estudio se ha venido haciendo de manera manual, pero en la actualidad existen un gran número de equipos automatizados para su estudio. Estos equipos incorporan un microscopio, una cámara fotográfica y un software de reconocimiento de elementos formes, permitiendo la identificación y clasificación de los diferentes componentes de la orina. La automatización del estudio del sedimento permite agilizar notablemente el tiempo de respuesta del sedimento urinario.

**Objetivos:** Evaluar el grado de concordancia del análisis del sedimento urinario determinado por el autoanalizador sediMAX (A. Menarini Diagnostics®) frente al análisis por microscopía óptica.

**Materiales y métodos:** Para el estudio se analizaron un total de 111 muestras de orina recepcionadas en el laboratorio de Urgencias de nuestro centro. El análisis del sedimento se realizó de manera simultánea en el equipo sediMAX (A. Menarini Diagnostics®) y mediante microscopía óptica por un analista.

Para el estudio de resultados se establecieron 8 categorías (0, 1-5, 5-10, 10-25, 25-50, 50-100, 100-150 y hematuria/leucocituria) para los hematíes y leucocitos mientras que para el resto de elementos patológicos

visualizados fueron 4 las categorías establecidas (ausencia, escasas, moderadas y abundantes).

El grado de concordancia en estas muestras se evaluó mediante el índice Kappa de Cohen ( $\kappa$ ). Se consideró aceptable cuando el valor de  $\kappa \geq 0,60$ . Los procedimientos estadísticos fueron realizados con el programa SPSS v.19.

**Resultados:** Tras el análisis de correlación, se obtuvieron los siguientes valores de Kappa( $\kappa$ ), con  $p < 0,05$  en todos los parámetros estudiados:

Parámetros	Kappa( $\kappa$ )
Hematíes	0,75
Leucocitos	0,76
Bacterias	0,65
Levaduras	0,68
Epiteliales	0,76
Fosfatos-Amorfos	1,00
Uratos-Amorfos	0,53
Cristales Oxalato Cálcico-Monohidratado	0,60
Cristales Oxalato Cálcico-Dihidratado	0,54
Cristales Ácido úrico	0,58
Cilindros hialinos	0,55
Células transición	1,00

Índice Kappa	Concordancia
0,00 - 0,19	Muy débil
0,20 - 0,39	Débil
0,40 - 0,59	Moderada
0,60 - 0,79	Buena
0,80 - 1,00	Muy buena

Se observó muy buena correlación para fosfatos amorfos y células de transición. Para los hematíes, leucocitos, bacterias, levaduras, células epiteliales y cristales de oxalato cálcico monohidratado y dihidratado la concordancia encontrada fue buena. Mientras que, para uratos amorfos, cristales de ácido úrico y cilindros hialinos la correlación observada fue moderada.

**Conclusiones:** Se concluye que el analizador sediMAX muestra una buena correlación con los resultados visualizados con microscopio óptico a pesar de que para uratos amorfos ( $\kappa=0,53$ ), cristales de ácido úrico ( $\kappa=0,58$ ) y cilindros hialinos ( $\kappa=0,55$ ) la correlación observada fue moderada y con un valor de  $\kappa < 0,60$ , límite establecido como aceptable.

Teniendo en cuenta que siempre que existan dudas con el resultado de un sedimento de orina obtenido por el nuevo analizador se realizará una revisión manual de la misma se decide implantar dicho analizador en el Laboratorio de Urgencias. Dicho cambio supondrá una reducción del número de sedimentos a revisar de forma manual con la consecuente disminución del tiempo de respuesta ante la solicitud de un estudio del sedimento urinario.

#### Bibliografía:

- A. González Hernández. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 3ª Edición. Barcelona, España: Elsevier; 2019.

402

### ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE LOS SISTEMAS DE MEDIDA COBAS® PRO (C503) Y COBAS® 6000 (C502) PARA EL CRIBADO DE DROGAS DE ABUSO EN ORINA

A. Gisbert-Alonso, L. Martínez-Zamorano, D. Ceacero-Marín, M. Dastis-Arias, L. Rapún-Mas, L. García-Tejada.

*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** El cribado de drogas de abuso tiene un elevado valor semiológico en casos de sospecha de consumo, intoxicación o en el seguimiento del tratamiento por consumo habitual.

Las técnicas de cribado de drogas de abuso se basan en determinar la presencia o ausencia de estas sustancias o sus metabolitos en orina. Desde el punto de vista analítico, las técnicas utilizadas para realizar el cribado se basan mayoritariamente en inmunoanálisis, existiendo ensayos cualitativos y semicuantitativos.

**Objetivos:** Realizar un estudio de concordancia entre los resultados obtenidos por los analizadores Cobas®Pro-c503 y Cobas®6000-c502.

**Material y métodos:** Para la medida de la concentración arbitraria de drogas de abuso en orina mediante el analizador Cobas®Pro-c503, se usaron las aplicaciones de test semicuantitativo con los siguientes puntos de corte para cada una de las magnitudes: anfetaminas (500 ng/mL), benzodiacepinas (200 ng/mL), cannabinoides (50 ng/mL), cocaína (300 ng/mL), metadona (300 ng/mL) y opiáceos (300 ng/mL).

Para verificar el correcto funcionamiento del sistema de medida, se procesaron durante 35 días los materiales de control de Roche Diagnostics: "Set DAT Clinical" para anfetaminas, cannabinoides, cocaína, metadona y opiáceos y "Set DAT III" para benzodiacepinas. Ambos materiales de control presentan concentraciones positiva y negativa con un valor  $\pm 25\%$  de la concentración del punto de corte. Al tratarse de magnitudes semicuantitativas, el criterio de aceptación elegido implica que los resultados obtenidos para cada material de control no sean erróneos, es decir, sean correctamente clasificados como positivos o negativos (1).

El estudio de concordancia se evaluó mediante el coeficiente Kappa de Cohen ( $\kappa$ ) y el porcentaje de concordancia entre resultados. Para ello, se procesaron un mínimo de 43 muestras de orina entre ambos analizadores para determinar la concentración arbitraria de las diferentes drogas de abuso.

**Resultados:** Todos los resultados de los materiales de control procesados fueron clasificados correctamente.

El estudio de concordancia entre los analizadores Cobas®Pro-c503 y Cobas®6000-c502 se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Índice Kappa ( $\kappa$ ) y porcentaje de concordancia obtenido para las magnitudes procesadas por ambos sistemas de medida.

Magnitudes	n	$\kappa$	Concordancia (%)
Uri—Anfetaminas;c.arb.	43	-	100,0
Uri—Cocaína+metabolitos;c.arb.	46	1,000	100,0
Uri—Metadona;c.arb.	64	1,000	100,0
Uri—Opiáceos;c.arb.	46	1,000	100,0
Uri—Cannabinoides;c.arb.	46	0,858	93,5
Uri—Benzodiacepinas;c.arb.	46	0,957	97,8

En el caso de la medida de la concentración de anfetaminas no fue posible calcular el índice Kappa ya que todas las muestras resultaron ser negativas. A pesar de ello, el porcentaje de concordancia fue del 100%.

**Conclusión:** Según la clasificación del índice Kappa, los resultados anteriormente expuestos ponen de manifiesto que existe una muy buena concordancia ( $\kappa > 0,80$ ) para las drogas de abuso en estudio, entre los dos sistemas de medida evaluados.

En el caso de la medida de anfetaminas sería recomendable completar el estudio utilizando muestras de concentración positiva.

#### Bibliografía:

- Arderiu FX, et al. Sistemes de mesura i valors mesurats de magnituds ordinals, en *Fonaments de les ciències de laboratori clínic*. Barcelona: Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. 2018

403

### ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE MÉTODOS ENTRE MAGLUMI 1000 (SNIBE DIAGNOSTICS®) Y LIAISON® XL (DIASORIN) PARA LA DETERMINACIÓN DE GH E IGF1

M.T. Carande Del Río, A. Caro Pradillos, A. Sáez-Benito Godino, M.M. Calero Ruiz.

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

**Introducción:** La hormona del crecimiento (GH) es una hormona proteica segregada por la glándula pituitaria anterior bajo el control del hipotálamo. El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) es una hormona polipeptídica segregada en respuesta a niveles elevados de GH.

Por acción de IGF-1 las células del organismo entran en un estado anabólico con aumento de síntesis de proteínas, disminución de su catabolismo y aumento de la lipólisis con beta-oxidación de ácidos grasos. La GH inhibe la captación de glucosa en tejidos periféricos y estimula la gluconeogénesis a nivel hepático causando hiperglucemia.

**Objetivos:** Evaluar la concordancia entre los resultados de GH e IGF-1 obtenidos en los dos analizadores: Maglumi 1000 (Snibe diagnostics®) y Liaison® XL (DiaSorin).

**Material y métodos:** Se analizaron las determinaciones de GH e IGF-1 en muestras de pacientes de ambos sexos de la rutina de nuestro centro, de forma aleatoria, durante un mes. En primer lugar, se realizaron en el Liaison® XL un total de 32 muestras de GH y 62 muestras de IGF-1, siendo congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  para posteriormente realizar las mismas

determinaciones en el Maglumi 1000.

En ambos equipos se realizaron las determinaciones mediante una técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA).

Los resultados fueron comparados mediante el análisis de regresión de Passing-Bablok, el análisis de diferencias e Bland-Altman y el coeficiente de correlación mediante el coeficiente de concordancia de Lin. El estudio estadístico se realizó utilizando el programa Medcalc®.

**Resultados:** El test estadístico de Passing-Bablok utilizado para la comparación de métodos revela los siguientes resultados:

	n	Bland-Altman (IC 95%)	Regresión Passing-Bablok		Coeficiente de Lin (IC 95%)
			Constante A (IC 95%)	Constante B (IC 95%)	
<b>GH</b>	32	-0.18 (-1.27 - 0.92)	-0.04254 (-0.06404 - -0.02581)	1.2264 (1.1257 -1.3080)	0.9837 (0.9673- 0.9918)
<b>IGF-1</b>	62	-8.2 (-83.6 - 67.2)	-1.9670 (-14.0773 - 18.6200)	1.0561 (0.9333 - 1.1701)	0.9310 (0.8887 - 0.9575)

En la gráfica de Bland-Altman de la GH se ve que las diferencias entre ambos quipos son pequeñas a niveles bajos, pero a niveles altos mide más el Liaison XL que el Maglumi. Aun así, la diferencia media entre ambos métodos es muy pequeña (0,18 ng/ml). El coeficiente de concordancia de Lin nos da una concordancia moderada-sustancial entre ambos.

Los resultados de Bland-Altman para IGF-1 no muestran sesgo constante ni proporcional. En cuanto a la concordancia entre métodos, el coeficiente de Lin muestra un acuerdo sustancial entre ambos métodos.

**Conclusión:** En el caso de la GH, encontramos que hay relación lineal entre ambos métodos, pero presentan diferencias significativas tanto en la ordenada en el origen como en la pendiente, por lo que los métodos no son intercambiables.

Mientras que en el caso de la IFG-1 encontramos relación lineal entre ambos métodos, sin diferencias significativas y, por tanto, los métodos serían intercambiables.

#### Bibliografía:

- SEQC. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, Recomendaciones para el Estudio de la Veracidad en el Laboratorio Clínico Mediante la Comparación de Procedimientos de Medida, Documentos de la SEQC, 2021, 17-23.

## 404

### ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE HIALURONIDASA EN SOLUCIÓN PARA EL ANÁLISIS AUTOMATIZADO DE LÍQUIDO SINOVIAL

L. Carrasco Parrón<sup>1</sup>, Á.C. López Regueiro<sup>1</sup>, M.D.V. Romero Real<sup>1</sup>, J.A. Hernández Ramos<sup>1</sup>, F. Ortega Gómez<sup>2</sup>, F. Calvo Boyero<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

**Introducción:** El líquido sinovial es un dializado del plasma en el que las células sinoviales secretan otros

componentes, como ácido hialurónico. Este líquido actúa como amortiguador para el tejido sinovial en las articulaciones y como lubricante para el cartílago. En condiciones normales, presenta aspecto claro y una alta viscosidad, lo que dificulta su análisis en los equipos automatizados.

El ácido hialurónico es un polímero formado por pares de disacáridos, ácido D-glucurónico y N-acetil glucosamina unidos mediante enlaces alternos. La enzima hialuronidasa cataliza la rotura del enlace entre la glucosamina y el ácido glucurónico, disminuyendo así la viscosidad de la muestra.

**Objetivo:** Estudiar la estabilidad de una solución de hialuronidasa (1500 UI/mL), preparada a partir de una formulación comercial liofilizada. Esta solución es almacenada a diferentes temperaturas (25°C, 4°C, -20°C y -80°C) y se realizan mediciones a 1, 3 y 6 meses.

**Material y método:** Para el análisis se empleó un equipo de espectroscopía de onda difusa que permite la caracterización de medios turbidos mediante el estudio de la dispersión de la luz. Para cada tiempo, se midió un pool de líquidos sinoviales para conocer su viscoelasticidad y, posteriormente, se midió el mismo pool puesto en contacto durante 30 minutos con cada una de las soluciones de hialuronidasa.

**Resultados:** Durante las mediciones se observó que la matriz del líquido sinovial presenta un importante componente elástico que disminuye bruscamente con el empleo de hialuronidasa. En la Tabla 1 se muestran los resultados de elasticidad para las distintas temperaturas de conservación de la enzima y los diferentes tiempos de medida.

Elasticidad (Pa)					
	Pool sin enzima	-80°C	-20°C	4°C	25°C
<b>1 mes</b>	14,97	0,52	0,95	1,41	1,98
<b>3 meses</b>	8,72	0,19	0,33	0,65	0,75
<b>6 meses</b>	8,35	0,59	0,37	1,13	2,01

Tabla 1. Elasticidad de líquido sinovial con y sin hialuronidasa.

En la Tabla 2 encontramos los datos de viscosidad relativos a la viscosidad inicial del pool de líquidos. En estos datos observamos que la actividad de la enzima disminuye hasta en un 23% con el tiempo independientemente de la temperatura de conservación.

Viscosidad (Pa/s)				
	-80°C	-20°C	4°C	25°C
<b>1 mes</b>	0,22	0,31	0,36	0,45
<b>3 meses</b>	0,26	0,37	0,42	0,43
<b>6 meses</b>	0,45	0,44	0,53	0,59
<b>Δ Actividad 1m-6m</b>	-23%	-12%	-17%	-14%

Tabla 2. Viscosidad relativa en tanto por uno respecto a la viscosidad del pool de líquidos.

**Conclusiones:** Con el uso de hialuronidasa se modifican las características viscoelásticas del líquido sinovial facilitando su análisis, tanto celular como bioquímico. En cuanto a las condiciones de conservación de la enzima reconstituída, en todos los casos se mantiene la actividad, aunque disminuye con el tiempo. La actividad enzimática al



primer mes es mayor si se conserva a  $-80^{\circ}\text{C}$ , sin embargo, a los 6 meses es mayor cuando se conserva a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

#### Bibliografía:

1. Veale, DJ. Membrana sinovial. Tratado de reumatología. Elsevier España, 10ª edición, 2018. 20–33 p.
2. González, A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Elsevier España, 3ª edición, 2019. 879-883 p.

405

### ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LA PARATOHORMONA (PTHi)

M. Pierna Alvarez, A. Moyano Martinez, N. Villar Mallo, V. Benito García, I. Lorenzo Romo, M.F. Garcia Codesal, J.C. Moyano Maza, D. Cembrero Fuciños.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**Introducción:** En los laboratorios hospitalarios se reciben muestras procedentes de diferentes puntos de extracción, algunos de ellos bastante alejados. La forma de recogida, el tiempo de transporte y el control de las condiciones físicas de temperatura, luz, grado de agitación, etc. varían de forma considerable de un centro a otro y pueden afectar a la concentración.

La estabilidad de una magnitud bioquímica se define como el período en que la magnitud mantiene su valor dentro de unos límites establecidos, conservando la muestra en la que se realiza la medición en unas condiciones especificadas.

En ocasiones, los datos que proporciona el proveedor de los reactivos son contradictorios o muy generales y no se pueden extrapolar a todas las condiciones de trabajo.

**Objetivo:** Estudiar la estabilidad de la paratohormona (PTHi) en nuestras condiciones habituales de trabajo con el fin de obtener resultados fiables no interferidos por pérdida de estabilidad en el tiempo de procesamiento según la información mostrada por el fabricante (8 horas para muestra de suero), siguiendo los protocolos de la SEQC; "Estudio de la estabilidad de las magnitudes biológicas" y "Definición del límite de estabilidad de las magnitudes en muestras biológicas".

**Material y métodos:** Se evalúa el efecto del tiempo transcurrido, así como las diferentes condiciones de conservación desde la extracción hasta la obtención del resultado.

Se analizaron un total de 40 muestras, obtenidas y procesadas según los procedimientos habituales del laboratorio, mediante el inmunoensayo no competitivo de doble punto asociado a quimioluminiscencia "Atellica IM Intact Parathyroid Hormone", en el autoanalizador Atellica Analyzer IM.

Las condiciones de procesamiento fueron las siguientes:

Tª ambiente
T0: momento de la recepción de la muestra en el laboratorio.
T1: muestra analizada a las 4 horas
T2: muestra analizada a las 6 horas
T3: muestra analizada a las 8 horas

Se establece como límite de estabilidad el propuesto por la comisión, si  $\text{CVa} \leq 0.5 \cdot \text{CVi}$ :

$$\text{EST} = 1,65 \times \text{CVa}$$

- 1,65 es el valor para una confianza estadística del 95% y un riesgo  $\alpha = 0,05$ .
- CVa PTHi = 5.1%, coeficiente de variación analítico últimos 6 meses, de concentración; 283 pg/mL

Se calcula la diferencia porcentual (DP) según la fórmula propuesta y revisada:

$$\text{DP} = 100/n \sum_i ((Y_i - X_i)/X_i) \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Siendo  $Y_i$  el resultado de la muestra  $i$  en condiciones y  $X_i$  su correspondiente valor de referencia.

#### Resultados:

N=50	DP % PTHi (ambiente)	EST PTHi (1,65 × CVa)	r
T0 -T1	13.71	8.42 (Metrológico) 7.85 (Biológico deseable)	0.997
T0 -T2	17.20		0.996
T0 -T3	19.68		0.993

**Conclusiones:** Se observa que la DP% si supera el límite de estabilidad propuesto (EST) en todos los casos, por lo que se considera que las variables estudiadas si producen pérdida de estabilidad y alteración significativa del resultado.

Dado que la magnitud estudiada no presenta la estabilidad necesaria según las especificaciones definidas, no se mantiene el procesamiento habitual de las muestras del laboratorio, no pudiendo realizarse ni ampliar dicha prueba pasadas 4 horas.

#### Bibliografía:

- M. J. Alsina, V. Álvarez, M. Bueno, M. Cortés, J.V. García Lario, C.V. Jiménez, M. Martínez, C. Martínez Bru, J. Minchinela, R. López, P. Planells, C. Ricós, A. Salas, F. Ramón y P. Rosique en colaboración con la Comisión de Calidad Analítica. Química Clínica 2006; 25 (2) 86-89.
- M.J. Alsina y C. González-Oller en colaboración con la Comisión de Calidad Analítica. Química Clínica 2006; 25 (2) 81-85.
- Rafael Caballero, sección Mirada Analítica del Boletín Informativo 2008; 163:5-6
- Virtudes Álvarez, miembro de la Comisión de Calidad Extraanalítica en la sección Mirada Analítica del Boletín Informativo 2009; 165: 7.

406

### ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LA SANGRE OCULTA EN HECES

A. Barranco Almohalla, A. Oliva Sánchez, I. González García, G. Calero Rodríguez.

Hospital Universitario, Guadalajara.

**Introducción:** El test de sangre oculta en heces (SOH) es un test diagnóstico que determina la presencia de sangre oculta en las muestras de heces. Este test se utiliza comúnmente para realizar screening de cáncer colorrectal. El cáncer de colon es uno de los más prevalentes en todo el mundo tanto en hombre como mujeres, por lo que es de gran importancia lograr una detección temprana. El screening realizado mediante este test se ha asociado a un descenso de la morbilidad y la mortalidad.

**Objetivos:** Se realizó un estudio con el fin de determinar la

estabilidad de las muestras utilizadas en nuestro laboratorio para la determinación de la sangre oculta en heces, ya que en muchos casos el volumen de trabajo impide su análisis en el mismo día de la recogida. Por este motivo, se llevó a cabo la comparación de los resultados obtenidos para las mismas muestras midiéndose a diferentes días desde la fecha de recogida.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 97 muestras de heces de pacientes que se mantuvieron refrigeradas a 4°C desde el día de su recogida hasta el momento de su determinación. Las determinaciones se realizaron en los días 1, 3 y 7 desde la recogida de la muestra.

Las concentraciones de sangre oculta en heces se determinaron por el analizador OC-Sensor IO de Palex Medical, cuyo método se basa en un ensayo de inmunoturbidimetría por aglutinación de látex.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se sometieron a un estudio de valores aberrantes y al análisis de diferencias Bland-Altman, y se llevaron a cabo dos análisis comparativos mediante el método estadístico de Passing-Bablok del programa Medcalc en los que se enfrentaron los resultados del día 1 con los de los días 3 y 7 respectivamente.

El análisis estadístico de los días 1 y 3 reveló la ecuación  $y = -0,32 + 1,13x$  con intervalos de confianza del 95% para la ordenada en el origen de -2,8 a 1,89, y para la pendiente de 1,1 a 1,16. Por otro lado, para el análisis estadístico de los días 1 y 7 se obtuvo la ecuación  $y = -0,14 + 1,19x$  con intervalos de confianza del 95% para la ordenada en el origen de -4,29 a 3,41, y para la pendiente de 1,12 a 1,25.

Dado que el intervalo de confianza para la pendiente no incluye el valor 1, aunque el de la ordenada en el origen sí incluye el valor 0, se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los diferentes días.

**Conclusiones:** De los resultados de este estudio se concluye que los valores obtenidos en el día de la recogida de la muestra son diferentes estadísticamente a los de días posteriores, no pudiendo determinar si esto es debido a la baja estabilidad de la sangre oculta en heces o a la baja precisión del analizador.

#### Bibliografía:

- Stracci F, et al. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. *Front Public Health*. 2014 Oct 27;2:210.
- Bablok W, Passing H, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

407

## ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL BICARBONATO EN MUESTRAS DE SUERO DESTAPONADAS

Á. Collado Pérez, L. López Lozano, A. Rubalcaba Gutiérrez, I. Benito Lorenzo, J. Uriarte Carpio, L. Martínez Salazar, F.J. Aguayo Gredilla.

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

**Introducción:** El ión bicarbonato es el segundo anión más abundante en el suero. Forma parte de un sistema tampón encargado de mantener el pH sanguíneo. Su conjugación con un protón lo convierte en ácido carbónico, susceptible

de degradarse en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. Debido a su función como regulador del pH, su determinación es de gran importancia en el estudio del equilibrio ácido-base del paciente.

Al abrir el tubo en el que se recoge la muestra, el CO<sub>2</sub> difunde al aire atmosférico provocando una disminución en la concentración de bicarbonato, que no refleja la situación clínica del paciente. Para evitar esta interferencia, se deben obtener las muestras en condiciones de anaerobiosis y mantener tapadas hasta el momento de su análisis. Pese a ello, sucede en ocasiones que tras el destaponado se demora el procesamiento de las muestras.

**Objetivos:** Determinar el tiempo de estabilidad de la concentración de bicarbonato en muestras de suero, a partir del destaponado del tubo.

**Material y métodos:** Se determinó de manera seriada la concentración de bicarbonato en 60 muestras de suero a distintos tiempos: basal, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. Las medidas basales se tomaron inmediatamente después del destaponado de los tubos, que se mantuvieron abiertos y a temperatura ambiente en las mediciones posteriores.

Se utilizaron reactivos comerciales Roche en un autoanalizador c702 integrado en un Cobas 8000, determinándose el bicarbonato por el método de la fosfoenolpiruvato carboxilasa.

Se calculó el coeficiente de variación analítica (CVa) del bicarbonato a partir de 40 valores del control de calidad interno tomados durante el tiempo que duró el estudio. Se determinó la diferencia porcentual del valor medido en cada tiempo con respecto a la concentración basal. Se estudió mediante un test de Wilcoxon para datos pareados si estas diferencias excedían el CVa con significación estadística ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Se obtuvo un CVa de 3,63. En la tabla 1 se muestran las medias de las variaciones porcentuales a cada tiempo y su significación estadística en relación con el CVa.

	Media de la variación porcentual	p-valor CVa
30 min	-2.66	0.052
60 min	-5.58	0.0002
90 min	-6.83	<0.0001
120 min	-8.47	<0.0001
150 min	-10.12	<0.0001
180 min	-11.66	<0.0001

Tabla 1

**Conclusiones:** A pesar de que a los 30 minutos ya se observa una tendencia al descenso de las concentraciones de bicarbonato, ésta solo es estadísticamente significativa a partir de los 60 minutos de destaponado.

Actualmente, no se informan los resultados obtenidos con un tubo destaponado más de una hora, pero a raíz de los resultados obtenidos se va a informar del resultado del bicarbonato junto con un comentario que advierta de esta interferencia en las muestras que lleven destaponadas entre 30 y 60 minutos.

#### Bibliografía:

1. Boyanton BL, Blick KE. Stability studies of twenty-four analytes in human plasma and serum. *Clin Chem*. diciembre de 2002;48(12):2242-7.
2. Šupak-Smolčić V, Franin L, Horvat M, Šonjić P, Svatić R, Antončić D, et al. Serum bicarbonate stability study at room temperature - influence of time to centrifugation and air exposure on bicarbonate

measurement reported according to the CRESS checklist. Clin Chem Lab Med. 25 de mayo de 2023;61(6):1046-53.

408

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE BILIRRUBINA TOTAL Y DIRECTA

S. Ouriach Makrini, M. Menacho, L. Alcázar García, M. Linares Torres, S. Jiménez, L. Caja, I.A. Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

La bilirrubina se genera como producto de desecho durante el proceso de descomposición del hematíe. Tiene lugar en el hígado, donde el grupo hemo es degradado por diversas reacciones enzimáticas para su posterior eliminación del cuerpo.

Ante situaciones que generen un aumento en la degradación de hematíes (anemias hemolíticas) o alteraciones en la función hepática, encontraremos valores aumentados de este parámetro.

Al hablar de este parámetro debemos hacer distinción entre bilirrubina directa (BD) o conjugada, e indirecta o no conjugada, siendo el cómputo de las dos, la total (BT). La bilirrubina no conjugada es un producto poco soluble, que requiere de proteínas plasmáticas para su transporte hacia el hígado y posterior conjugación con azúcares, que la convierten en una forma más soluble. La bilirrubina conjugada pasa a formar parte de la bilis, alcanzando el intestino delgado, donde por acción bacteriana, acaba siendo eliminada por las heces.

**Objetivos:** Evaluar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos en la determinación de BT y BD entre los equipos Architect c16000 y Alinity c de Abbott.

**Material y métodos:** Se seleccionaron un total de 118 muestras para el estudio de la BT, 112 muestras para la BD que cubrían todo el espectro de linealidad de cada parámetro. Se procesaron por duplicado y paralelamente en ambos equipos.

La comparación de métodos se realizó mediante el análisis de regresión lineal no paramétrico Passing-Bablok, el análisis de diferencias mediante el método gráfico de Bland-Altman, y el coeficiente de correlación de Pearson.

El análisis estadístico de datos se realizó mediante el programa MedCalc®.

**Resultados:** Los resultados obtenidos del análisis Bland-Altman se reflejan en la siguiente tabla:

	Media de las diferencias	( $\pm 1,96$ SD)	Media de las diferencias (%)	( $\pm 1,96$ SD)	ET óptimo (EFLM/SEQC)
BT	0,0252	-0,0707 a 0,1210	4,1110	-15,9735 a 24,1956	12,5%
BD	0,0123	-0,0699 a 0,0945	6,2099	-25,4873 a 37,9071	22,3%

SD: desviación estándar.

EFLM: European Federation of Laboratory Medicine.

En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos del estudio Passing-Bablok:

	Ordenada en el origen	IC 95%	Pendiente	IC 95%	Coefficiente de Correlación r
BT	0,0020	-0,0034 a 0,0151	0,9487	0,9272 a 0,9615	0,9985
BD	-0,0067	-0,0192 a 0,0017	0,9756	0,9302 a 1,0256	0,9962

IC: intervalo de confianza.

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos de la recta de regresión Passing-Bablok, la BT refleja un sesgo proporcional en la medición, ya que el IC de la pendiente no pasa por el valor uno. Sin embargo, en este parámetro no se observan diferencias sistemáticas y se obtuvo una elevada correlación de resultados. En cambio, los resultados para BD no reflejan sesgo alguno, siendo la técnica totalmente intercambiabile.

El análisis Bland-Altman permitiría el intercambio de ambas técnicas, puesto que el IC de la media de las diferencias para por cero, y además, dichas medias son inferiores a la especiación óptima del Error Total según la EFLM para la BT, y la SEQC (revisión 03, 2020) para la BD. Por lo tanto, no sería necesario obtener nuevos rangos de referencia para los parámetros estudiados.

#### Bibliografía:

- Prada de Medio, E., Blázquez Sánchez, R., Perich Alsina, C., Gutiérrez Bassini, G., Pineda Tenor, D., Álvarez Ríos, A. I., Salas García, Á., Jou Turallas, J. M., Cuadrado Cenxual, M. Á., Morancho Zaragoza, J., Ricós Aguilá, C., Cobo del Hoyo, M. J., Calafell Clar, R., & Bauzá, F. R. (2014). Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. *Revista del laboratorio clínico*, 7(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2014.02.004>
- EFLM biological variation. (s/f). Biologicalvariation. Eu. consultado el 01 de mayo de 2023, de <https://biologicalvariation.eu/>
- Recomendación para el uso de las especificaciones de la calidad analítica. Revisión 03 (2020) SEQC.

409

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE HAPTOGLOBINA POR NEFELOMETRÍA Y TURBIDIMETRÍA

J. Rodríguez Afonso, G. García De La Rosa, S. De Las Heras Flórez, M. Carretero Pérez.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

**Introducción:** La haptoglobina es una proteína sintetizada por el hígado que se une a la hemoglobina. Cuando los glóbulos rojos se dañan o destruyen, la hemoglobina se libera al torrente sanguíneo y puede ser perjudicial para los riñones. Sin embargo, la haptoglobina se encarga de unirse a la hemoglobina libre y evitar que cause daño renal.

La medición de los niveles de haptoglobina en la sangre es útil para detectar enfermedades como la anemia hemolítica o la enfermedad hepática. Los niveles bajos de haptoglobina pueden ser indicativos de anemias hemolíticas,

mientras que los niveles elevados pueden indicar presencia de inflamación o infección.

**Objetivos:** En este estudio, comparamos los resultados de los análisis de haptoglobina realizados con dos métodos diferentes, nefelometría (Siemens® - BN ProSpect) y turbidimetría (Binding Site® - Optilite) para evaluar la presencia de posibles sesgos.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de comparación de acuerdo con la guía EP09-A3 del National Clinical and Laboratory Standards Institute. Se seleccionaron un total de 96 muestras de suero de pacientes para realizar la determinación de HP utilizando dos equipos diferentes: BN-prospect (nefelometría, Siemens) y Optilite (turbidimetría, Roche diagnostics).

La comparabilidad de los métodos se estableció mediante la regresión de Passing-Bablok y el análisis de Bland-Altman utilizando el software MedCalc.

**Resultados:** Se observa una excelente correlación entre ambos métodos ( $r > 0,95$ ). El modelo de Passing Bablok expone la ausencia de error sistemático dado que el intervalo de confianza para la intercepción contiene el valor cero y el intervalo de confianza para la pendiente contiene el valor uno. Del modelo de diferencias de Bland-Altman concluimos una distribución homogénea y la ausencia de sesgos, al estar incluido el valor 0 en su intervalo de confianza.

Haptoglobina (N=47)	Coeficiente de correlación (r)		0,9737	IC 95%: 0,9512 - 0,9859
	PASSING-BABLOK	Intercepción A	2,500	IC 95%: -5,8725 - 9,7803
		Pendiente B	1,000	IC 95%: 0,9307 - 1,0924
	BLAND ALTMAN: diferencia de medias		-0,2571	IC 95%: -10,3399 - 9,8256

**Conclusión:** Desde el punto de vista estadístico, no existen diferencias significativas entre los resultados del análisis entre ambos analizadores y, por tanto, los resultados son intercambiables y no es necesario modificar los valores de referencia del parámetro.

**Bibliografía:**

- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline – Third Edition. CLSI guideline EP09-A3

#### 410

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE LOS SISTEMAS DE MEDIDA COBAS®PRO Y COBAS®6000 PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE DISTINTAS MAGNITUDES BIOQUÍMICAS

L. Martínez-Zamorano, A. Gisbert-Alonso, D. Ceacero-Marín, M. Dastis-Aris, L. García-Tejada.

*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** Es habitual para los laboratorios clínicos llevar a cabo renovaciones tecnológicas de sus equipos. Según la norma ISO 15189:2022, previo a la implantación de un nuevo sistema de medida, es necesario realizar un estudio de intercambiabilidad de resultados entre el anterior sistema de medida y el nuevo para asegurar la fiabilidad de los resultados.

**Objetivo:** Realizar un estudio de intercambiabilidad de los resultados obtenidos mediante los analizadores Cobas®6000 y Cobas®Pro para distintas magnitudes bioquímicas.

Magnitudes	n	Intersección [IC 95%]	Pendiente [IC 95%]	$\delta_{rel}$ (%)	$\delta_{mp}$ (%)
Pla— $\alpha$ -Amilasa; c.cat.	107	0,12[-0,14; 0,43]	0,989[0,982; 0,995]	-0,7	9,0
Pla—Bilirrubina; c.sust.	107	0,41[0,27; 0,54]	1,014[0,997; 1,030]	2,1	17,7
Pla—Creatinina; c.sust.	107	-0,10[-1,05; 1,07]	0,961[0,950; 0,974]	-5,2	8,8
Pla—Calcio(II); c.sust.	107	-0,05[-0,22; 0,02]	1,000[0,967; 1,071]		
Pla—Ion cloruro; c.sust.	96	-1,22[-5,74; 2,42]	1,017[0,980; 1,063]		
Pla—Ion potasio; c.sust.	97	-0,07[-0,12; 0,01]	1,019[1,000; 1,033]		
Pla—Ion sodio; c.sust.	97	-0,40[-6,70; 7,51]	1,000[0,943; 1,045]		
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	107	-2,34[-3,63; -1,02]	0,980[0,965; 0,998]	-2,8	7,2
Pla—gamma-Glutamiltransferasa; c.cat.	102	1,28[0,70; 1,79]	0,984[0,973; 1,000]	0,2	9,4
Pla—Glucosa; c.sust.	102	-0,04[-0,30; 0,22]	1,026[0,991; 1,060]		
Pla—Lactato; c.sust.	87	-0,03[-0,04; -0,01]	1,021[1,007; 1,032]	0,3	5,8
Pla—Procalcitonina; c.masa	41	-0,03[-0,04; -0,02]	1,106[1,088; 1,132]	13,1	17,0
Pla—Pro-péptido natriurético cerebral N-terminal; c.masa	61	-2,65[-6,20; 0,11]	0,969[0,959; 0,976]	-1,8	14,0
Pla—Proteína C reactiva; c.masa	101	-0,21[-0,42; -0,10]	1,045[1,029; 1,066]	2,5	4,3
Pla—Troponina T; c.masa	82	-1,57[-1,75; -1,45]	1,071[1,067; 1,079]	7,4	12,9
Pla—Urea; c.sust.	106	0,08[-0,01; 0,18]	1,011[0,994; 1,023]		

Tabla 1. Parámetros de la ecuación de intercambiabilidad e intervalos de confianza del 95% [IC 95%]. Para las magnitudes no intercambiables, se muestra el sesgo relativo ( $\delta_{rel}$ ) y el sesgo máximo permitido ( $\delta_{mp}$ ). (Comunicación 410)

**Material y métodos:** Se seleccionaron un mínimo de 41 muestras de pacientes recogidas en tubos de heparina lio (Vacuette® ref.454029) y de fluoruro sódico/oxalato potásico (Vacuette® ref.454297), cuyos resultados se encuentran distribuidos en la totalidad del intervalo de medida para las magnitudes estudiadas (Tabla 1).

Los datos obtenidos se ajustaron al modelo de regresión Passing-Bablok, empleándose para ello el programa estadístico Method Validator®. Previamente, se eliminaron los valores aberrantes según los criterios descritos por la sociedad científica AEBM (1). Para aquellas magnitudes cuyos resultados fueron no intercambiables, se calculó el sesgo relativo ( $\delta_{rel}$ ) y se comparó con los requisitos metrológicos de error sistemático máximo permitido ( $\delta_{mp}$ ) establecidos por nuestro laboratorio.

**Resultados:** En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos tras el ajuste de los datos al modelo de regresión Passing-Bablok. Además, para aquellas magnitudes que resultaron ser no intercambiables (error constante y/o proporcional), se muestra el sesgo relativo junto con el requisito, establecido por nuestro laboratorio, para dicha propiedad metrológica.

**Conclusión:** El ajuste de regresión de los datos arrojó resultados no intercambiables para algunas magnitudes. Sin embargo, todas ellas cumplieron con el requisito de  $\delta_{mp}$  aceptado por nuestro laboratorio, concluyéndose que ambos sistemas de medida son intercambiables para la medición de las magnitudes estudiadas.

#### Bibliografía:

1. Pineda D, et al. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Documentos del Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM), 2013.

## 411

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE MARCADORES HEPÁTICOS EN DOS ANALIZADORES

A. Cortés Gómez, M. Menacho Román, E. Sancho Fitos, L. Martínez Cid, S. Jimenez Sánchez, L. Caja Guayerbas, S. Ouriach Makrini, I. Arribas Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** Las transaminasas son enzimas intracelulares localizadas en diversos tejidos del organismo que catalizan reacciones de transaminación, importantes para el proceso de síntesis de proteínas. Las más relevantes a nivel clínico son la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Su concentración en sangre es un parámetro que se mide en las analíticas de manera rutinaria. Su medición es de gran utilidad y la interpretación de sus valores nos puede aportar gran información, ya que se ven elevadas en diferentes patologías que debutan con alteración hepática tales como hepatitis vírica, esteatosis hepática, enfermedad de Wilson, etc. pudiendo ser considerado un marcador precoz y así anticipar el tratamiento.

El laboratorio clínico es una sección que está en continua evolución y cambio. Con el fin de obtener resultados más rápidos y fiables, a veces, es necesario sustituir los instrumentos por otros más novedosos. Estos cambios de instrumentación necesitan una valoración de las técnicas a

trasladar para asegurar la intercambiabilidad de resultados.

**Objetivo:** Evaluar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos de AST y ALT en suero en los analizadores ARCHITECT c16000 y Alinity-c-Abbott.

**Materiales y métodos:** Se escogieron 116 muestras de AST y 118 de ALT de suero de pacientes que cubrían todo el rango de linealidad de los parámetros. Se procesaron por duplicado y simultáneamente utilizando ambos instrumentos. Posteriormente se analizaron los resultados mediante el método gráfico de Bland-Altman (BA) y la regresión de Passing-Bablok con el software estadístico MedCalc.

**Resultados:** Para la interpretación de los resultados comparamos la media de las diferencias expresada en forma relativa con respecto a la desviación máxima admisible desde el punto de vista del criterio biológico, utilizando el dato error total óptimo calculado por la EFLM (*European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*).

Los resultados del BA se recogen a continuación:

	Media de diferencias (absolutas) $\pm 1,96$ SD	Media de diferencias (relativa) $\pm 1,96$ SD	Error total óptimo
AST	1,3 (-1,3 a 3,9)	4,5 (-1,6 a 10,5)	6,8
ALT	1,6 (-19,8 a 22,9)	2,4 (-14,9 a 19,6)	8,0

En la siguiente tabla se muestran los resultados del Passing-Bablok:

	Ordenada en el origen (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)
AST	-0,56 (-0,77 a 0,38)	0,98 (0,97 a 0,99)
ALT	-0,25 (-0,50 a 0,19)	0,99 (0,98 a a 1,00)

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos por el método de Bland-Altman ambos parámetros serían intercambiables. Sin embargo, analizando la regresión de Passing-Bablok solo sería intercambiable la ALT.

Según nuestro criterio establecido, ambos parámetros serían intercambiables ya que tanto la AST como la ALT presentan una media de las diferencias relativas inferior al error total óptimo.

#### Bibliografía:

- Prada de Medio E. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Revista del laboratorio clínico 2014; 7(1): 17-24.

## 412

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS DE ALANINA AMINOTRANSFERASA Y ASPARTATO AMINOTRANSFERASA EMPLEANDO DIFERENTES MÉTODOS DE MEDICIÓN EN LOS COBAS® C702, C503 Y C303 (ROCHE DIAGNOSTICS)

A. Gisbert-Alonso, D. Ceacero-Marín, L. Martínez-Zamorano, L. García-Tejada, C.E. Imperiali-Rosario, M. Dastis-Arias, L. Sanchez-Navarro.

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** En laboratorios clínicos donde se procesan un elevado número de muestras, es habitual que se disponga de diferentes analizadores análogos. Estos pueden disponer

Magnitud	c702-c503				c503-c303			
	n	Ordenada origen [IC 95%]	Pendiente [IC 95%]	r	n	Ordenada origen [IC 95%]	Pendiente [IC 95%]	r
ALT	102	-0,046 [-1,422; 1,055]	1,111 [1,096; 1,131]	0,997	25	1,6000 [0,6452; 2,6141]	1,0010 [0,9940; 1,0123]	1,000
AST	105	2,02 [0,26; 3,47]	1,088 [1,072; 1,106]	0,996	25	-0,6785 [-1,6437; 0,6080]	0,9883 [0,9747; 1,0011]	0,999

**Tabla 1.** Parámetros de ajuste Passing–Bablok, expresados con su intervalo de confianza (IC) del 95% [IC 95%], junto el valor obtenido del coeficiente de correlación de Pearson (r), para ambas parejas de analizadores bajo estudio. (Comunicación 412)

de reactivos que emplean diferentes métodos de medición de una misma magnitud, como es el caso de la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en los analizadores Cobas de Roche Diagnostics.

Para la medida de dichas magnitudes, los reactivos del módulo c503 del analizador Cobas®Pro llevan fosfato de piridoxal (PLP) integrado en el propio reactivo. Los reactivos del módulo c303 del analizador Cobas®Pure emplean el mismo método, pero el PLP se suministra aparte, mientras que en el caso del módulo c702 del Cobas®8000, se utiliza el método sin PLP.

Garantizar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos entre los diferentes sistemas de medición es un requisito imprescindible para asegurar la calidad de los mismos.

**Objetivo:** Estudio de correlación e intercambiabilidad entre los resultados obtenidos de ALT y AST para las muestras procesadas por el Cobas®Pro y el Cobas®8000 y entre el Cobas®Pro y el Cobas®Pure.

**Material y método:** En una primera etapa se realizó el estudio con los analizadores Cobas®Pro y Cobas®8000. Para ello, se seleccionaron muestras séricas para la determinación de ALT y AST, cubriéndose en su totalidad el intervalo de medida establecido por el fabricante (5-700 U/L para ambas magnitudes), y se procesaron por ambos sistemas de medida.

En una segunda etapa se realizó el mismo estudio con los analizadores Cobas®Pro y Cobas®Pure, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente.

Los resultados proporcionados por ambas parejas de sistemas de medida se compararon mediante el método de regresión Passing–Bablok, empleándose para ello el programa estadístico Method Validator®. Previamente se descartaron posibles valores aberrantes siguiendo los criterios propuestos por la sociedad AEBM (1).

**Resultados:** Los resultados obtenidos tras el ajuste de los datos al modelo Passing-Bablok, se muestran en la Tabla 1.

**Conclusiones:** Existe una relación lineal entre los conjuntos de datos de medición comparados ( $r \geq 0,975$ ). Debido a la mayor sensibilidad en la detección de ALT y AST que ofrece el PLP, los resultados obtenidos para ambas magnitudes en Cobas®Pro son más elevados respecto a los proporcionados por el Cobas®8000.

En la comparación de Cobas®Pro-Cobas®Pure se obtuvo un error constante para el caso de la ALT

Para poder garantizar la comparabilidad de los datos de los pacientes y mantener los mismos intervalos de referencia para todos los sistemas de medida, es necesario incorporar una ecuación de corrección basada en los resultados obtenidos del modelo Passing-Bablok.

#### Bibliografía:

1. Pineda Tenor D, et al. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio.

Documentos del Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM), 2013.

#### 413 ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS DE HbA1c OBTENIDOS POR DOS ANALIZADORES HPLC

P. Pontón Martínez, C. García-Miralles, R. Cano Corres.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

**Introducción:** La Hemoglobina glicada (HbA1c) se forma por la unión covalente de glucosa con el residuo valina NH<sub>2</sub>-terminal de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina (Hb), constituyendo aproximadamente un 4-6 % del total de Hb. Un resultado de HbA1c > 6,5 % es uno de los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus y un nivel de HbA1c >7 % se relaciona con un incremento significativo del riesgo de desarrollo de complicaciones. En nuestro laboratorio se realiza la determinación de HbA1c por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico, el cual se considera el método de referencia. Actualmente se emplea el analizador HA-8180 (Arkray®) y se quiere sustituir por el analizador Tosoh G11 (Horiba®).

**Objetivos:** Realizar un estudio de intercambiabilidad de los resultados de HbA1c obtenidos mediante los dos analizadores HPLC de intercambio catiónico.

**Material y método:** Durante el mes de enero de 2023 se seleccionaron 49 muestras de pacientes de sangre total (EDTA-K3) que habían sido procesadas en el analizador HA-8180 y cuyos resultados representarían porcentajes de HbA1c correspondientes a diferentes situaciones fisiológicas de pacientes diabéticos y sanos. Las mismas muestras se procesaron en el mismo día de la selección por el analizador Tosoh G11 (Horiba®). Se midió el porcentaje de HbA1c respecto a Hb en ambos analizadores. Se eliminaron aberrantes utilizando el método de Bland-Altman y se utilizó la prueba de regresión lineal Passing-Bablok para el estudio de intercambiabilidad de los resultados.

**Resultados:** De las 49 parejas de resultados obtenidos, 2 fueron considerados aberrantes y se eliminaron. La ecuación de la recta de regresión obtenida con el método Passing-Bablok fue:

$$Y = -0,0225(-0,1965-0,1149) + 1,021(1,000-1,050) X$$

Siendo Y los resultados obtenidos por el analizador Tosoh G11 y X los resultados obtenidos por el analizador HA-8180.

En los resultados del estudio de intercambiabilidad se observa que no existe un error constante, ya que el intervalo de confianza (IC) de 95% de la ordenada en el origen

contiene el 0 [-0,1965-0,1149], y tampoco se observa ningún error proporcional (IC 95% de la pendiente contiene el 1) [1,000-1,050].

**Conclusión:** Se concluye que los resultados proporcionados por los dos analizadores son intercambiables. Por tanto, se puede sustituir un analizador por otro sin necesidad de realizar ninguna acción adicional.

#### Bibliografía:

1. E. Berlanga, R. Casamitjana. *Estudio de la diabetes mellitus y de las hipoglucemias en el laboratorio clínico*. Barcelona, Octubre 2012. Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.
2. *Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados*. Documento de consenso. Revista del Laboratorio clínico. Vol.7. Núm. 1. Páginas 17-24 (Enero-Marzo 2014).

414

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DOS MÉTODOS PARA DETERMINACIÓN DE FERRITINA

M. Romero Fernández<sup>1</sup>, L.L. García Fernández<sup>2</sup>, G. Lombardo Gundin<sup>3</sup>, M.C. González Cocaño<sup>1</sup>, M. Martínez Ramos<sup>1</sup>, M.V. Valdazo Revenga<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital el Bierzo, Ponferrada; <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña.

**Introducción:** La ferritina es una proteína de almacenamiento de hierro, que se considera un reflejo de las reservas del mismo en el organismo. Debido a la heterogenicidad de sus isoformas, junto al uso de diferentes anticuerpos en su determinación, además de la distinta estandarización de la mayoría de métodos, los valores obtenidos por las distintas casas comerciales varían significativamente. Concretamente el ensayo Atellica® (Siemens) es trazable a OMS (80/578 (1992) y el Tina-quant Gen.4 de Cobas® c702 (Roche) a OMS (94/572) (2008).

Debido a una falta de suministro puntual de ferritina para Atellica, fue necesario intentar introducir otro método de ferritina en nuestro laboratorio. Se planteó utilizar el ensayo Tina-quant Ferritina Gen.4 para Cobas c702.

**Objetivos:** Evaluar la intercambiabilidad de resultados entre el método Ferritina Atellica® IM (Siemens) y el Tina-quant Gen.4 Cobas® c702 (Roche). En caso contrario valorar la posible adaptación del segundo de ellos por factores de una recta de regresión o la introducción como nuevo método con distintos valores de referencia.

**Material y Método:** Se analizaron 89 muestras de suero por ambos métodos. Se realizaron estudios de correlación interclase, r de Pearson y concordancia de Lin. Estudio de las diferencias de Bland-Altman y estudio de regresión de mínimos cuadrados ponderada. Se utilizó el paquete estadístico CBstat 5.1.

**Resultados:** Tras la exclusión de 3 muestras por presentar valores superiores a 4 desviaciones estándar en comparación con la regresión, los valores obtenidos se situaron en un rango de 4,8 a 661 ng/mL.

Los valores de correlación y concordancia están descritos en la tabla 1.

Del estudio de Bland-Altman se deduce que las

diferencias son proporcionales a los valores de ferritina.

Como estudio de regresión se consideró más adecuado el de regresión ponderada de mínimos cuadrados. Los valores de la misma están descritos en la tabla 2.

**Conclusión:** De los estudios de correlación y concordancia se deduce una correlación lineal casi perfecta con  $R^2 = 0,99$ , pero una concordancia de los resultados muy pobre (Lin = 0,822). En el estudio de Bland-Altman se observa una diferencia muy elevada entre ambos métodos, que se corrige en parte con el porcentaje. El estudio de regresión muestra que la pendiente es muy distinta a 1, lo que significa que los valores de Cobas son aproximadamente un 60% más altos que los de Atellica.

De todo ello se deduce que los valores de ambas técnicas no son intercambiables, pero si podría plantearse, por su elevada correlación lineal, la introducción de una corrección con los valores de la pendiente y ordenada en el origen.

**Tabla 1. Estadística de correlación y concordancia de Atellica frente a Cobas c702**

	Valor	Intervalo de confianza	p
r de Pearson	0,995	0,992 – 0,997	<0,001
Coefficiente de correlación interclase	0,947	0,919 – 0,965	<0,001
Coefficiente de concordancia de Lin	0,822	0,78 – 0,86	<0,001

**Tabla 2. Estadísticos de regresión entre Atellica y Cobas c702.**

	Valor	Intervalo de confianza	p
Pendiente	0,595	0,582 -0,608	<0,001
Ordenada en el origen	-0,009	-0,405 - +0,388	>0,05
Coefficiente de correlación ponderada	0,995		<0,001

#### Bibliografía:

- Linnet K. Evaluation of regression procedures for methods comparison studies. *Clin Chem* 39; 1993: 424-432.
- Linnet K. Estimation of the linear relationship between the measurements of two methods with proportional errors. *Stat Med* 9; 1990: 463-73.
- Swinkels DW. Iron Metabolism. In: Tietz Textbook of Laboratory Medicine. Seventh Edition, 2023. Chapter 42. Elsevier. St. Louis.

415

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DOS REACTIVOS DE 17-OH PROGESTERONA

N. Villar Mallo, A. Moyano Martínez, M. Pierna Alvarez, N. Canis Borja, M.F. Gea Lopez, A. Perez Gonzalez, I. Lorenzo Romo, D. Cembrero Fuciños.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**Introducción:** Las glándulas suprarrenales, los ovarios, los testículos y la placenta producen 17-hidroxiprogesterona (17-OH progesterona), que a su vez es hidroxilada en las posiciones 11 y 21 para producir cortisol.

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba un conjunto

de trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por presentar una disfunción en la biosíntesis de cortisol suprarrenal, debido a la deficiencia de una o más enzimas implicadas en dicha síntesis. El déficit de 21 hidroxilasa es el más frecuente, afectando a la conversión de 17-OH progesterona. En las formas graves o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal o neonatal, mientras que las formas no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan en la infancia o adolescencia, pudiendo pasar desapercibidas hasta la edad adulta.

**Objetivo:** Evaluar si son intercambiables los resultados de 17-OH progesterona obtenidos con el reactivo de primera generación y de segunda generación (17 alfa-OH P II) de Snibe® en el equipo MAGLUMI 1000. Este último reactivo presenta varias ventajas analíticas sobre el de primera generación.

**Material y métodos:** Basándonos en las recomendaciones de la Comisión Metrológica de la SEQC, se analizaron 75 muestras de diferentes pacientes, obtenidas y procesadas de acuerdo con las normas de trabajo del laboratorio. Las muestras se analizaron en MAGLUMI 1000 (Snibe®), empleando los dos kits: 17-OH progesterone (CLIA) y 17 alfa-OH P II (CLIA 2ª generación).

Para el análisis de los resultados, previa eliminación de valores aberrantes, se utilizaron dos métodos: el análisis de las diferencias (Bland -Altman) y la regresión de Passing-Bablok. Para su obtención se utilizó el programa MedCalc.

#### Resultados:

Bland-Altman	Media de las diferencias (IC 95%)	-0,27 (-0,32; -0,22)
Passing-Bablok	Ecuación	$y = -0,01 + 1,23 x$
	Ordenada en el origen (IC 95%)	-0,01 (-0,10; 0,09)
	Pendiente (IC 95%)	1,23 (1,16; 1,31)

Con el análisis estadístico de Bland-Altman obtenemos un intervalo de confianza (IC) del 95% de la media de las diferencias que no incluye el valor 0, de forma que no podemos constatar ausencia de diferencias estadísticamente significativas. Por su parte, el análisis estadístico de Passing-Bablok muestra que hay un error sistemático proporcional, ya que el IC del 95% de la pendiente no incluye el valor 1. Sin embargo, no existe error sistemático constante (IC del 95% de la ordena en el origen contiene el 0).

**Conclusiones:** Con los datos anteriores, podemos concluir que existen diferencias estadísticamente significativas de tipo proporcional. Por ello, los resultados obtenidos con los distintos reactivos no son intercambiables y, en consecuencia, el laboratorio debe informar de los nuevos valores de referencia tras la actualización de la técnica.

#### Bibliografía:

- Morrillo Martínez E; Gella Tomás F.J; Alonso Nieva N; Boned Juliani B; Canalis Reverter F; Izquierdo Álvarez S; Serrat Orus N. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documentos de la SEQC, versión 2, 2011; 7-13.
- Aloso M; Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. Rev. Esp. Endocrinol Pediatr 3(Suppl) 2012; 61-73
- Snibe Diagnostic. Report about Product upgrading-17

alfa-OH P II. Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co.

416

#### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE LOS SISTEMAS DE MEDIDA COBAS®PURE Y COBAS®6000 PARA DIFERENTES MAGNITUDES BIOQUÍMICAS

L. Martínez-Zamorano<sup>1</sup>, D. Ceacero-Marín<sup>1</sup>, A. Gisbert-Alonso<sup>1</sup>, C.E. Imperiali-Rosario<sup>2</sup>, L. Sánchez-Navarro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat;

<sup>2</sup>Hospital de Viladecans, Viladecans.

**Introducción:** En ocasiones los laboratorios llevan a cabo renovaciones tecnológicas que implican realizar un estudio de verificación e intercambiabilidad del nuevo sistema de medida previo a su implantación definitiva.

La actualización tecnológica en los laboratorios clínicos requiere un estudio de intercambiabilidad de resultados entre los sistemas de medida tal y como dicta la norma ISO 15189:2022.

**Objetivo:** Verificar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos mediante los analizadores Cobas®6000 y Cobas®Pure para diferentes magnitudes bioquímicas.

**Material y métodos:** Se seleccionaron al menos 30 muestras de suero y plasma que presentaban, para las magnitudes bajo estudio (Tabla 1), diferentes concentraciones que abarcaban la totalidad del intervalo de medida. Los datos obtenidos se ajustaron al modelo de regresión Passing-Bablok, empleándose para ello el programa estadístico Method Validator®. Previamente, se eliminaron los valores aberrantes según los criterios descritos por la sociedad científica AEBM (1). Para aquellas magnitudes, cuyos resultados fueron no intercambiables, se calculó el sesgo relativo ( $\delta_{rel}$ ) y se comparó con los requisitos metrológicos de error sistemático máximo permitido ( $\delta_{mp}$ ) por el propio laboratorio.

**Resultados:** En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos tras el ajuste de datos al modelo de regresión Passing-Bablok.

**Conclusión:** Tras el análisis de regresión, algunas magnitudes resultaron no intercambiables. A pesar de ello, todas cumplieron con el requisito de  $\delta_{mp}$  aceptado por nuestro laboratorio. Por tanto, los dos sistemas de medida son adecuados para la determinación de las magnitudes presentadas, pudiendo ser utilizados indistintamente.

#### Bibliografía:

- Pineda D, et al. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Documentos del Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM), 2013.



Magnitudes	n	Intersección [IC95%]	Pendiente [IC95%]	$\delta_{rel}$ (%)	$\delta_{mp}$ (%)
Pla—Albumina; c.masa	80	1,32[0,38;2,48]	0,941[0,914;0,964]	-2,2	11,6
Pla— $\alpha$ -Amilasa; c.cat.	81	0,14[-0,20;0,47]	0,993[0,987;1,000]		
Srm— $\alpha$ -Fetoproteína; c.masa	30	-0,200[-0,314;-0,124]	1,000[0,980;1,020]	-2,7	13,0
Srm—Antígeno carcinoembrionario; c.masa	32	-0,115[-0,215;-0,002]	1,014[0,977;1,051]	-1,1	11,6
Pla—Bilirrubina; c.sust.	84	-0,60[-0,78;-0,37]	0,945[0,914;0,970]	-11,4	17,7
Pla—Bilirrubina esterificada; c.sust.	79	-0,1978[-0,3762;-0,0323]	1,232[1,165;1,307]	16,5	12,0
Srm—Colesterol; c.sust.	78	-0,025[-0,070;0,023]	1,015[1,004;1,026]	0,8	3,0
Srm—Colesterol HDL; c.sust.	82	0,0304[0,0170;0,0500]	1,012[1,000;1,023]	3,7	5,0
Pla—Creatina quinasa; c.cat.	81	-0,43[-1,12;0,07]	0,976[0,968;0,983]	-2,6	9,2
Pla—Creatinina; c.sust.	83	-0,95[-1,82;-0,29]	0,987[0,979;0,999]	-2,3	8,8
Pla—Calcio(II); c.sust.	83	-0,009[-0,060;0,105]	0,976[0,926;1,000]		
Pla—Ión cloruro; c.sust.	61	0,40[-6,96;7,93]	1,000[0,926;1,070]		
Pla—Ión potasio; c.sust.	63	0,159[-0,022;0,317]	0,963[0,927;1,008]		
Pla—Ión sodio; c.sust.	59	-2,07[-16,13;8,32]	1,014[0,940;1,114]		
Pla—Ferritina; c.masa	77	-0,60[-2,13;0,17]	1,049[1,037;1,058]	4,2	10,7
Pla—Fosfatasa alcalina; c.cat.	30	-2,79[-4,84;-0,47]	1,016[0,986;1,038]	-0,6	7,2
Pla—gamma-Glutamiltransferasa; c.cat.	78	0,933[0,746;1,289]	0,981[0,972;0,993]	0,5	9,4
Pla—Glucosa; c.sust.	78	-0,184[-0,517;0,001]	0,983[0,950;1,021]		
Pla—Haptoglobina; c.masa	79	0,0158[-0,0012;0,0314]	0,976[0,969;0,985]	-1,6	14,4
Pla—Lactato; c.sust.	37	-0,02[-0,07;0,02]	0,976[0,950;1,000]		
Pla—Procalcitonina; c.masa	26	0,00252[-0,01377;0,01309]	1,112[1,071;1,193]	7,7	17,0
Srm—Pro-péptido natriurético cerebral N-terminal; c.masa	27	-1,576[-4,157;2,035]	0,905[0,892;0,913]	-8,8	14
Pla—Proteína; c.masa	78	-1,59[-3,43;-0,01]	1,013[0,989;1,040]	-0,9	4,6
Pla—Proteína C reactiva; c.masa	83	-0,1305[-0,1526;-0,0780]	1,036[1,015;1,042]	-1,3	4,3
Srm—Tirotopina; c.sust.arb.	83	-0,00294[-0,01548;0,00404]	0,962[0,954;0,970]	-2,7	9,5
Srm—Transferrina; c.sust.	83	0,27[-0,13;0,79]	1,039[1,019;1,057]	4,5	6,0
Pla—Troponina T; c.masa	29	-0,914[-1,289;-0,254]	1,098[1,085;1,120]	7,5	12,9
Pla—Urato; c.sust.	76	3,19[1,38;6,29]	0,996[0,983;1,003]	0,4	4,1
Pla—Urea; c.sust.	83	0,066[0,016;0,106]	0,960[0,953;0,967]	-3,3	8,1

Tabla 1. Parámetros e intervalos de confianza del 95% [IC95%]. Para aquellas magnitudes no intercambiables se muestra el  $\delta_{rel}$  y  $\delta_{mp}$ . (Comunicación 416)

#### 417

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS PARA LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA

L. Martínez Cid<sup>1</sup>, M. Menacho Román<sup>1</sup>, B. Nafría Jimenez<sup>2</sup>, A. Cortés Gómez<sup>1</sup>, E. Sancho Fitos<sup>1</sup>, S. Jiménez Sánchez<sup>1</sup>, L. Caja Guayerbas<sup>1</sup>, I. Arribas Gómez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>2</sup>Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

**Introducción:** La diabetes es una enfermedad que consiste en la incapacidad del organismo de mantener unas concentraciones de glucosa plasmáticas dentro de la normalidad. Esta situación puede ser debida principalmente a un déficit de insulina (DM1) o a una resistencia de los tejidos a la acción de esta hormona (DM2).

El principal parámetro de diagnóstico y control para el paciente diabético es la hemoglobina glicosilada ya que actualmente existen evidencias de que la prevención de complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad está

asociada a la reducción del porcentaje de glucosilación de la hemoglobina. Además, los avances a nivel de instrumentación y de equipos han conseguido mejorar mucho la precisión a la hora de medir este parámetro y existe actualmente un consenso internacional que permite que los resultados se puedan comunicar de forma uniforme desde cualquier laboratorio.

**Objetivos:** Verificar que los resultados obtenidos por 2 analizadores **ADAMS A1c HA-8180v** que utilizan diferentes reactivos son intercambiables (reactivo Arkray para el equipo ya implantado y reactivo de Menarini para el nuevo equipo) para implementar en el laboratorio el nuevo equipo y así poder realizar un correcto diagnóstico y una adecuada monitorización de los pacientes diabéticos o con sospecha de esta enfermedad.

**Material y método:** Se analizaron por ambos instrumentos 170 muestras de sangre total por duplicado y en paralelo de pacientes de consultas externas.

Se realizó el análisis estadístico de Bland-Altman y Passing-Bablok utilizando el programa MedCalc.

**Resultados:** Los resultados del análisis de Passing-Bablok obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Ecuación:	$Y = -0,2000 + 1,000X$
Ordenada en el origen (IC95%)	-0,2000 (-0,2000 a -0,1203)
Pendiente	1,000 (0,9890 a 1,0000)
Desviación de la linealidad	Desviación significativa ( $p < 0,01$ )

IC: intervalo de confianza.

Los resultados del estudio de intercambiabilidad mediante el método de Bland-Altman fueron los siguientes:

Diferencias Medias	IC 95%
En valor absoluto: 0,1259	-0,1755 a 0,4273
En valor relativo: 1,9 %	-2,7421 a 6,5397

**Conclusiones:** En el estudio Passing-Bablok se aprecia que el IC de la ordenada en el origen no incluye el valor de 0, en cambio el de la pendiente si incluye el valor de 1 por lo que indicaría la presencia de error constante pero no proporcional.

Por otro lado, según el análisis de Bland-Altman, el IC de las diferencias de la medias incluye el valor de 0 y además el Error Total Admisible (1,9%) presenta un valor inferior al especificado en la base de datos de la European Federation of Clinical Chemistry Medicine, para la especificación de calidad deseable (3,1%), por lo que se concluye que ambos analizadores son intercambiables.

#### Bibliografía:

- Enrique Prada de Medio, Verificación de intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados, Revista del laboratorio Clínico El Sevier 7(1) 2014 pág 17-24.

## 418

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE DOS ANALIZADORES DE TIRA REACTIVA DE ORINA

M. Pascual Ramírez De Arellano, M. Blanco Colomo, J. Cabanes Madrid, A. Fernández Del Pozo.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** El análisis de la tira reactiva es una primera y rápida aproximación al estudio de la orina con las ventajas de la inmediatez del resultado, el bajo coste y no ser invasivo. Mediante el análisis de la tira se puede determinar el pH y la densidad, y detectar de forma semicuantitativa mediante fotometría de reflexión, la presencia de sustancias y elementos formes: glucosa, proteínas, bilirrubina, urobilinógeno, cetonas, leucocitos, hematíes y nitritos.

Una situación habitual en los laboratorios clínicos es la coexistencia de distintos analizadores que llevan a cabo las mismas pruebas. Siguiendo los requerimientos de la norma ISO 15189, debemos asegurar que los resultados obtenidos por los diferentes equipos sean concordantes e independientes de los sistemas analíticos.

#### Objetivos:

- Evaluar la intercambiabilidad de resultados entre dos analizadores semiautomáticos de tiras reactivas en orina, AUTION ELEVEN AE-4020 de Arkray® y DocURReader 2 Pro de Menarini Diagnostics®.
- Adoptar las medidas correctivas en caso de que fuera necesario.

**Material y métodos:** Se analizó la tira reactiva de 40 muestras de orina de primera micción de distintos pacientes por ambos equipos.

Para realizar el análisis estadístico se categorizaron los valores obtenidos según se muestra en la tabla 1.

	Valor	Categoría	Valor	Categoría
<b>Glucosa</b>	Negativo	0	Positivo	1
<b>Proteínas</b>	Negativo	0	Positivo	1
<b>Bilirrubina</b>	Negativo	0	Positivo	1
<b>Urobilinógeno</b>	0-0,2	0	>0,2	1
<b>pH</b>	5-8	0	<5 o >8	1
<b>Densidad</b>	1005-1030	0	<1005 o >1030	1
<b>Cetonas</b>	Negativo	0	Positivo	1
<b>Leucocitos</b>	Negativo	0	Positivo	1
<b>Hematíes</b>	Negativo	0	Positivo	1
<b>Nitritos</b>	Negativo	0	Positivo	1

Tabla 1. Categorización de los parámetros medidos.

Posteriormente se valoró la concordancia estadística de los resultados mediante la determinación del índice Kappa para cada uno de los parámetros estudiados.

El índice Kappa oscila entre 0 y 1, siendo el valor 0 el que representa concordancia por azar y 1 el valor de concordancia máximo que representaría la fiabilidad total.

Para múltiples evaluadores, se considera apropiado un índice Kappa mayor de 0,4, aunque algunos autores consideran apropiado un Kappa mayor de 0,6.

**Resultados:** Se presentan los resultados obtenidos en la comparación de los dos analizadores en la siguiente tabla:

Parámetro	Índice Kappa
Glucosa	0,8750
Proteínas	0,8961
Bilirrubina	1,0000
Urobilinógeno	0,2537
Cetonas	0,4118
Leucocitos	0,8992
Hematíes	0,7059
Nitritos	0,7778

Tabla 2. Resultados del Índice Kappa.

En la densidad y el pH se observa una correlación del 100% entre los datos, pero no podemos obtener un valor de kappa porque durante el tiempo que convivieron los equipos no pudo recogerse ninguna muestra categorizada como patológica.

Se observa un índice Kappa superior a 0,4 para todos los parámetros excepto para el urobilinógeno. Además, en varios parámetros se observa un índice Kappa superior a 0,8, considerándose una concordancia óptima.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en ambos equipos presentan una buena concordancia, por lo que estos equipos pueden considerarse intercambiables y ser usados indistintamente para el análisis de la tira reactiva. En cuanto al urobilinógeno, se llevarán a cabo estudios de intercambiabilidad entre el nuevo equipo y los demás analizadores de tira reactiva.

**Bibliografía:**

- López de Ullibarri I. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. Cad Aten Primaria, vol.6-4, 1999, 169-171.
- Hernández, A. G. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Elsevier Health Sciences, 2019, 93-104.

419

**ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE DOS ENSAYOS PARA LA DETERMINACIÓN DE FERRITINA**

C. Amil Manjón, M. Poza Santaella, G. Pérez Segura, S. Gómez Rojas.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La ferritina es la principal molécula de almacenamiento de hierro del organismo. Se localiza en el citoplasma de las células, aunque una parte también es secretada a la circulación, y sus niveles plasmáticos se correlacionan de forma directa con los niveles de ferritina tisular, lo que le permite actuar como un marcador de las reservas férricas del organismo.

Actualmente constituye una determinación analítica fundamental en el diagnóstico tanto de la anemia ferropénica como de la sobrecarga férrica.

**Objetivos:** Realizar un estudio de intercambiabilidad para la determinación de ferritina entre un inmunoensayo turbidimétrico en el analizador Roche Cobas c701, y un inmunoensayo quimioluminiscente en el analizador Access 2 de Beckman Coulter.

**Material y método:** Se seleccionaron 80 muestras de diferentes pacientes a los que se les había solicitado la determinación de ferritina y se conservó una alícuota de suero para procesarla en ambos analizadores.

Una vez obtenidos los resultados, se determinó el coeficiente de correlación de Pearson, el análisis de diferencias porcentuales de Bland Altman y el análisis de regresión de Passing Bablok. Para realizar los estudios estadísticos se empleó el programa MedCalc.

**Resultados:**

<b>Coefficiente de correlación de Pearson</b>	0,9920 (IC 95%: 0,9876 a 0,9949)	
<b>Bland Altman</b>	-58.3 (IC 95%: -28.8 a -87.9)	
<b>Passing Bablok</b>	Ordenada en el origen	-0,7488 (IC 95%: -0,9750 a -0.3286)
	Pendiente	0,5951 (IC 95%: 0,5714 a 0,6083)

Tabla 1. Resultados estadísticos de la comparación entre ambos métodos.

El elevado coeficiente de correlación indica un buen grado de asociación entre ambos ensayos. Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para la media obtenida en el análisis de diferencias porcentuales de Bland Altman no incluye el valor 0, lo que implica la existencia de un error sistemático proporcional entre ambos métodos.

El análisis de regresión de Passing Bablok confirma este error al no incluir el valor 1 en el IC 95% de la pendiente de

la recta de regresión, obteniéndose valores mayores en el ensayo de Roche. Además, muestra también la existencia de un error sistemático constante, ya que el IC 95% de la ordenada en el origen de la recta no incluye el valor 0.

Por otro lado, se observó que 17 muestras (21,25%) presentaban discrepancias al clasificar los resultados según los intervalos de referencia de cada casa comercial. La mayoría (17,5%) se encontraban por encima del rango de referencia para la técnica de Roche mientras que en el de Beckman los valores estaban dentro de la normalidad. El 3,75% restante corresponde a muestras consideradas ferropénicas según el ensayo de Beckman y dentro del rango para el de Roche.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos nos indican que ambas técnicas no son intercambiables debido a la existencia de un error sistemático tanto proporcional como constante. Además, la diferente interpretación de los resultados según los intervalos de referencia podría llevar a errores en el diagnóstico, principalmente en el caso de la sobrecarga férrica, con las consiguientes implicaciones que el sobretratamiento o la falta de este pueden conllevar sobre la calidad de vida de los pacientes.

**Bibliografía:**

1. Blanco Font A. Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documentos de la SEQC. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. 2021
2. Pérez Surribas D. Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico. Revista del Laboratorio Clínico, vol. 12-4, 2019, e34-e53
3. Wang W. Serum ferritin: Past, present and future. Biochimica et biophysica acta, vol. 1800-8, 2010, 760-769

420

**ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE DOS REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE TRIYODOTIRONINA (T3) MEDIANTE INMUNOENSAYO DE ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA**

I. Aparicio Calvente, G. Solé Enrech, P. Pontón Martínez, R. Cano Corres.

*Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.*

**Introducción:** La determinación de la concentración sérica de triyodotironina (T3), junto con la tiroxina (T4) y la tirotropina (TSH) son las principales herramientas para el diagnóstico y control de la patología tiroidea.

En nuestro laboratorio, la medición de T3 se realiza mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) que utiliza un anticuerpo monoclonal biotinilado. Se ha estudiado que concentraciones elevadas de biotina pueden interferir en la determinación, aumentando falsamente los valores de T3.

La principal fuente de biotina es la dieta, aunque también forma parte de numerosos suplementos multivitamínicos. El aumento del consumo de biotina por parte de la población ha incrementado la incidencia de las interferencias en la medición de T3, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos reactivos en los que el umbral de tolerancia a la biotina es mayor para disminuir los efectos de dicha interferencia.

**Objetivos:** Realizar un estudio de intercambiabilidad entre el nuevo reactivo de T3 que permite disminuir la

interferencia por biotina y la antigua versión utilizada hasta ahora en el laboratorio.

**Material y método:** En el mes de octubre de 2021, se seleccionaron, de manera aleatoria, 59 muestras de pacientes. Las muestras se recogieron en tubos de bioquímica con gel separador y se centrifugaron durante 10 minutos a 3.000 rpm para obtener suero.

Las concentraciones de T3 con la antigua versión (Referencia 07027362190) y con la nueva versión de reactivo (Referencia 09005811190) fueron determinadas del 15 al 21 de octubre en diferentes series analíticas con el analizador Cobas e801 (Roche Diagnostics®).

Se utilizó el método de Bland-Altman para eliminar los valores aberrantes. El estudio de intercambiabilidad se llevó a cabo utilizando el método de regresión de Passing-Bablok con el programa estadístico *MedCalc*.

**Resultados:** De los 59 resultados obtenidos, 3 fueron descartados por aberrantes. La ecuación de la recta de regresión obtenida mediante la prueba de Passing-Bablok fue la siguiente:

$$y = -0,0550 + 1,0194x$$

Ordenada en el origen (a): -0,0550 IC 95%: -0,1889-0,0874

Pendiente (b): 1,0194 IC 95%: 0,9691-1,0641

En los resultados obtenidos no se observó error constante ni error proporcional. El estudio de linealidad mediante el test de CUSUM no mostró una desviación significativa de la linealidad ( $p > 0.10$ ).

**Conclusión:** Dada la ausencia de error constante y proporcional se consideró que las versiones de reactivo estudiadas eran intercambiables. La introducción del nuevo reactivo permitirá disminuir las interferencias por biotina en la determinación de T3 y de esta manera, aumentar la calidad de los resultados entregados por nuestro laboratorio.

#### Bibliografía:

- Ó. Esteban Jiménez, J. Letosa Gaudó, A. Moreno Juste, L. Urieta González, F. González Rubio. Interferencia por biotina en las pruebas de función tiroidea. *Semergen*. 2021; 47: e1-e2

## 421

### ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE EL TEST RÁPIDO NAL VON-MINDEN DRUG-SCREEN® Y EL ANALIZADOR MULTISTAT EVIDENCE DE RANDOX PARA LA DETECCIÓN DE TÓXICOS EN ORINA

R.V. Melgares De Aguilar Marco, M. Pascual Ramírez De Arellano, M.C. Burgos Ballester, S. Peral García, C. Cueto-Felgueroso Ojeda.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** El cribado toxicológico consiste en la detección cualitativa de un número limitado de fármacos y drogas de abuso, y sus metabolitos, en situaciones en las que el paciente presenta antecedentes de ingesta o síntomas relacionados con ella. La detección de tóxicos se puede realizar en varias muestras biológicas incluyendo orina, sangre, pelo, saliva, sudor, uñas o meconio. La orina es la muestra más utilizada debido a la facilidad para recoger un volumen adecuado y su poca invasividad.

Para este cribado, se realizan dos tipos de determinaciones de drogas en orina: test de screening y test confirmatorio. El screening inicial en la mayoría de

laboratorios clínicos se lleva a cabo mediante métodos basados en cromatografía o inmunoensayo. Tras ello, se pueden realizar pruebas cuantitativas para la confirmación de los resultados obtenidos inicialmente. La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) es la técnica más utilizada para la confirmación, por su elevada sensibilidad y especificidad.

**Objetivos:** Llevar a cabo un estudio de intercambiabilidad entre el test rápido nal von-minden Drug-Screen® y el analizador MultiSTAT Evidence de Randox para la detección de 12 drogas en orina.

**Material y método:** Se realizó el análisis de tóxicos en 40 muestras de orina de primera micción de pacientes en dos dispositivos diferentes. El test rápido nal von minden Drug-Screen® es un método cromatográfico basado en un inmunoensayo competitivo que permite detectar la presencia de drogas o sus metabolitos en orina. Por otro lado, el equipo MultiSTAT Evidence de Randox utiliza un inmunoensayo competitivo y/o sandwich en biochip con detección por quimioluminiscencia para la determinación semicuantitativa de dichos analitos en orina.

Se recogieron los resultados y se categorizaron como variables cualitativas (negativo o positivo, en base a puntos de corte) de modo que se realizó el análisis de los datos para estudiar la concordancia entre los dos equipos con índice kappa. Este índice permite valorar la concordancia debida al azar (índice kappa=0) o el máximo nivel de concordancia (índice kappa=1), de los resultados obtenidos. Se considera según algunos autores que existe un nivel adecuado de concordancia cuando el valor del índice kappa es superior a 0.4.

#### Resultados:

Parámetro	Índice kappa
Anfetamina	1.0000
Antidepresivos tricíclicos	0.6552
Barbitúricos	1.0000
Benzodiazepinas	0.5455
Cannabis	0.8936
Cocaína	0.9390
Fenciclidina	-
Metadona	0.6552
Metanfetamina	0.8437
Metilendioximetanfetamina	1.0000
Opiáceos	1.0000
Oxycodona	-

Tabla 1. Índice kappa para los tóxicos analizados.

No se obtuvo índice kappa de los tóxicos oxycodona y fenciclidina por ausencia de resultados positivos para estos parámetros en las muestras seleccionadas para el análisis. Sin embargo, los resultados negativos en ambos métodos son concordantes.

Se observa en la Tabla 1, cómo el índice kappa para los diferentes tóxicos presenta valores superiores a 0.4 por lo que existe una moderada, buena o muy buena concordancia entre los resultados de los dos equipos.

**Conclusión:** Tras el estudio realizado, ambos dispositivos se consideran intercambiables de modo que podrían ser utilizados indistintamente para el cribado toxicológico inicial en muestras de orina.

**Bibliografía:**

- Moeller, K. E. Clinical Interpretation of Urine Drug Tests. Mayo Clinic Proceedings, 2017. 92(5), 774–796.
- Hammett-Stabler, C. A.. Urine drug screening in the medical setting. Clinica Chimica Acta, 2002. 315(1-2), 125–135.
- López de Ullibarri I. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. Cad Aten Primaria, vol.6-4, 1999, 169-171.

**422****ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE LOS ANALIZADORES DXI Y ALINITY SERIE I PARA EL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO**

P. Torralbo Martín, J. Martín Padrón, A. Arroyo Arcos, J.V. García Lario, S. García Chileme.

*Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.*

**Introducción:** El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una proteína presente en el feto en desarrollo, cuyos niveles disminuyen al nacer. Se emplea como marcador tumoral en el seguimiento del tratamiento y de las recidivas de diferentes tipos de cáncer (gastrointestinal, mama, ovario, pulmón, tiroides), así como para establecer el estadiaje y pronóstico de la enfermedad. No se considera órgano-específico, y se puede elevar en enfermedades benignas como ocurre en la insuficiencia renal y/o hepática, así como en los pacientes fumadores.

**Objetivos:** Evaluar la veracidad de los procedimientos de medida del CEA de los analizadores Beckman Coulter Unicel DXI 800 y Alinity serie i de Abbott, que emplean el método analítico de quimioluminiscencia, con el fin de asegurar el grado de concordancia y garantizar la intercambiabilidad de resultados.

**Material y Método:** Se seleccionaron 44 muestras de suero de pacientes distribuidas en el intervalo de medida, analizadas en primer lugar por el instrumento DXI, empleando el sistema informático de laboratorio *Modulab gold* para la búsqueda de los especímenes, nunca superando los cinco días de refrigeración por motivos de estabilidad. Se procesaron en cinco series analíticas en días consecutivos.

Para el análisis de los datos se han seguido las recomendaciones de los documentos EP9-A2 y EP09-A3 del CLSI. Se han eliminado dos parejas de valores aberrantes, por lo que la comparación se ha realizado con 42 muestras empleando el análisis de diferencias o de Bland Altman, la regresión no paramétrica de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación; utilizando el programa estadístico *R Commander* versión 4.2.2.

La especificación de calidad para el estudio es la basada en el límite mínimo de variabilidad biológica recogida en la EFLM (CVa 5.1%, ES 22.4%, ET 30.8%).

**Resultados:** Para el estudio del Error Aleatorio hemos cogido los datos del control de la calidad interno intermedio de cada fabricante, por estar más cercano al límite de decisión clínica, comprobando que tanto DXI como Alinity cumplen con la especificación mínima (4.58% y 4.09% respectivamente).

Para la interpretación del diagrama de las diferencias se aplica el ET mínimo (30.8%), ya que las muestras han sido analizadas una sola vez por cada instrumento. El promedio

porcentual global de las diferencias (24,6%) y el promedio hasta el valor crítico (20 ng/mL) establecido en el laboratorio (26.8%) se encuentra muy por debajo del ET; es decir, la media de las diferencias es menor a la desviación máxima establecida, por lo que los resultados son intercambiables.

	Media	IC 95%	Coeficiente correlación Pearson
Ordenada	-0.146	-1.087 a 0.628	
Pendiente	0.918	0.798 a 1.005	0.997

Tabla 1. Coeficientes de la regresión no paramétrica de Passing-Bablok.

El rango de datos se considera adecuado, puesto que  $r > 0.975$ . Se observa que los intervalos de confianza de las variables ordenada y pendiente contienen el valor 0 y 1 respectivamente, descartándose la presencia de errores sistemáticos constante y proporcional.

**Conclusión:** Los analizadores se consideran un Equipo Virtual Único tanto aplicando el criterio de variabilidad biológica como el estadístico. Es decir, los resultados de ambos analizadores son intercambiables desde el punto de vista clínico.

**Bibliografía:**

- Blanco Font A. et al. Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2020). Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Documentos de la SEQC mayo 2021: 17-23.
- Pineda Tenor D. et al. Métodos estadísticos en la comparación de equipos de laboratorio. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia de la AEBM. Versión 2.2. octubre 2013.
- Prada de Medio E. et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Documento Consenso. Revista del Laboratorio Clínico. 2014;7(1): 17-24.

**423****ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN DE MÉTODOS DE T4L, THCG Y PSA TOTAL ENTRE LOS ANALIZADORES ATELLICA SOLUTION® Y CI 1900®**

M.J. Ruiz Álvarez, S. Lapeña García, J. Sánchez Fuertes, B. Beteré Cubillo, Y. Fernández Verduras, M. Barrionuevo González.

*Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.*

**Introducción:** La intercomparación de métodos es un requisito imprescindible que debe llevarse a cabo en los Laboratorios Clínicos antes de realizar un cambio de método o de instrumento para verificar la intercambiabilidad de resultados.

Tras realizar la validación de un nuevo equipo de Siemens, el CI1900®, llevamos a cabo un estudio de intercomparación con el Atellica Solution® para los ensayos T4 libre,  $\beta$ -HCG total, y PSA total.

**Objetivos:** Comprobar la intercambiabilidad de resultados de los siguientes métodos: T4L,  $\beta$ -HCG total y PSA total, tras su determinación en los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® y poder así verificar el comportamiento

de los dos equipos en nuestro laboratorio, como un equipo virtual único.

**Métodos:** Se procesaron por ambos analizadores, un total de 120 muestras de suero de pacientes con valores de T4L comprendidos entre 0.41 y 7.5 ng/dL,  $\beta$ -HCG total total de 0.5 a 1000 mUI/mL, y PSA total entre 0.01 y 78.4 ng/mL.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante regresión de Passing-Bablok y análisis de las diferencias medias de Bland Altman, junto con el coeficiente de correlación de Pearson como criterio para comprobar la adecuación del tamaño muestral. Los resultados se expresan con su Intervalo de confianza del 95% (IC). El estudio estadístico de intercomparación se llevó a cabo con Method Validator Version 1.19.

**Resultados:** T4L  $\beta$ -HCG total PSA total Bland Altman Diferencia -0.105 13.80 0.879 IC 95% -0.131 a -0.079 5.79 a 21.80 0.352 a 1.409 Passing Bablok Pendiente 0.971 1.094 1.096 IC 95% 0.952 a 0.989 1.060 a 1.118 1.090 a 1.105 Punto corte -0.050 -1.630 -0.004 IC 95% -0.078 a -0.015 -5.760 a 0.960 -0.020 a 0.000.

Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman, en los tres métodos, encontramos un discreto error sistemático estadísticamente significativo, ya que el IC del 95% de la diferencia media, en los tres métodos, no incluye el valor 0.

En cuanto al análisis de regresión de Passing-Bablok, todos los métodos presentan un error sistemático proporcional significativo al no incluir el IC 9% de la pendiente el valor 1. El ensayo T4L muestra además, un error sistemático constante estadísticamente significativo, ya que el IC 95% del punto de corte con la ordenada en el origen no incluye el valor nulo.

**Conclusiones:** Tras evaluar los resultados se concluye que los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® se comportan como un equipo virtual único para los ensayos T4L,  $\beta$ -HCG total y PSA total ya que, a pesar de la presencia de errores sistemáticos, en ninguno de ellos se superan la especificaciones de calidad establecidas en nuestro laboratorio, expresadas como Error Total admisible basadas en Variabilidad Biológica.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline-Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.
- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalías Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2011). Documentos de la SEQC abril 2011; 7-13.
- Canalias Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico. Revisión (2012). Documentos de la SEQC diciembre 2012; 2-11.

#### 424

### ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN DE MÉTODOS ENTRE LOS ANALIZADORES ATELICA SOLUTION® Y CI 1900® PARA SODIO, POTASIO Y CLORO

S. Lapeña García, M. Barrionuevo González, M.D.L.C. Herraiz López, H.A. Sanz Barriga, S. García-Valdecasas Gayo, A.M. Moreno Romero.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La verificación de métodos es un análisis imprescindible que se realiza de forma habitual en los Laboratorios Clínicos acreditados cada vez que se desea llevar a cabo un cambio de método o de instrumento de un analito determinado.

**Objetivos:** El objetivo del estudio consiste en comprobar que los resultados medidos por el analizador Atellica Solution® (Siemens) y por el nuevo analizador CI 1900® (Siemens) de Sodio, Potasio y Cloro son intercambiables.

**Métodos:** Para llevar a cabo el estudio de intercomparación de Sodio, Potasio y Cloro, se calibraron y controlaron las técnicas correctamente en ambos analizadores. Se seleccionaron para cada ensayo 40 muestras de pacientes, con resultados repartidos a lo largo de todo el rango de medición y se analizaron por ambos instrumentos.

Para determinar el grado de acuerdo entre los instrumentos se realizó un análisis de las diferencias medias o Bland Altman y una regresión de Passing Bablok. Los estadísticos se expresan con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. La evaluación de resultados se llevó a cabo con el programa estadístico Method validator.

#### Resultados:

		Sodio (mmol/L)	Potasio (mmol/L)	Cloro (mmol/L)
<b>Bland Altman</b>	Diferencia	-2.1	-0.063	-3.03
	IC 95%	-2.22 – -1.98	-0.068 – -0.057	-3.28 – -2.78
<b>Passing Bablok</b>	Pendiente (m)	0.997	0.997	1.003
	IC 95%	0.993 – 1.001	0.993 – 1.001	0.992 – 1.013
	Punto corte (a)	-1.703	-0.051	-3.374
	IC 95%	-2.217 – -1.329	-0.072 – -0.037	-4.382 – -2.006

En el análisis de las diferencias de Bland-Altman y en el análisis por regresión de Passing Bablok, detectamos un ligero error sistemático constante para los tres ensayos, ya que el intervalo de confianza al 95% de la diferencia media observada y el intervalo de confianza al 95% de la ordenada en el origen no incluyen el cero. No se observan diferencias sistemáticas de tipo proporcional en base a la pendiente, ya que el intervalo de confianza del 95% incluye el valor uno.

**Conclusiones:** Las pequeñas diferencias sistemáticas constantes que se han encontrado en los análisis deben ser reevaluadas tras realizar una nueva calibración de los métodos. En ninguno de los casos son diferencias significativas clínicamente, al no superar el error total establecido en nuestra especificación de calidad. Por lo que, se puede concluir, que los analizadores Atellica Solution® y

CI 1900® son intercambiables para los ensayos de Sodio, Potasio y Cloro.

#### Bibliografía:

- E. Martínez Morillo, Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Documento K, Fase 3, Versión 2

425

### ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN DE MÉTODOS ENTRE LOS ANALIZADORES ATELICA SOLUTION® Y CI 1900® PARA COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICÉRIDOS

M. Barrionuevo González, M.J. Ruiz Álvarez, H.A. Sanz Barriga, J. Sánchez Fuertes, Y. Fernández Verduras, B. Beteré Cubillo.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La intercomparación de métodos es un requisito imprescindible que debe realizar cada Laboratorio cuando se desea realizar un cambio de método o de instrumento de un analito determinado.

**Objetivos:** Comprobar si los resultados de dos técnicas analíticas (Colesterol Total y Triglicéridos) medidos por el analizador Atellica Solution® y CI 1900® (Siemens Healthineers) son intercambiables y, por lo tanto, si se podrían utilizar en la práctica diaria del Laboratorio indistintamente en ambos equipos.

**Métodos:** Para llevar a cabo el estudio de intercomparación de Colesterol Total y Triglicéridos en ambos analizadores se seleccionaron, para cada ensayo, 40 muestras de pacientes, con resultados repartidos a lo largo de todo el rango de medición y se analizaron por ambos instrumentos.

Para la evaluación de resultados se utilizó el programa estadístico Method Validator. Para determinar el grado de acuerdo entre los instrumentos se realizó un análisis de las diferencias o Bland-Altman y una regresión de Passing-Bablok. Los estadísticos se expresan con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

#### Resultados:

		COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDOS
<b>Bland Altman</b>	Diferencia	13.8	-15.6
	IC 95%	1.5 – 16.1	-22.4 – (-8.71)
<b>Passing Bablok</b>	Pendiente	1.053	0.976
	IC 95%	1.042 – 1.061	0.967 – 0.981
	Punto corte	-1.013	-2.455
	IC 95%	-3.008 – (-1.006)	-3.478 – (-0.768)

**Colesterol Total:** Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman encontramos un error sistemático, ya que la diferencia media entre los resultados obtenidos por Atellica Solution® y CI 1900® fue de 13.8 con un IC95% que no incluye el valor nulo. En cuanto al análisis por Passing Bablok, se observan una diferencia sistemática constante, ya que el

intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor cero y también una diferencia de tipo proporcional en base al IC95% de la pendiente que no incluye el valor 1.

**Triglicéridos:** Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman encontramos un error sistemático, ya que la diferencia media entre los resultados obtenidos por Atellica y CI 1900® fue de -15.6, siendo los resultados más elevados en el Atellica Solution®. En cuanto al análisis por Passing Bablok, se observan diferencias sistemáticas de tipo constante ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor cero y también diferencias de tipo proporcional en base a la pendiente cuyo IC 95% no incluye el valor 1.

**Conclusiones:** Tras evaluar los resultados se concluye que los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® no son intercambiables para los ensayos Colesterol Total y Triglicéridos por la presencia de error sistemático constante. Para utilizarlos en ambos equipos sería aconsejable modificar los valores de referencia de ambos métodos.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline-Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.
- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalías Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2011). Documentos de la SEQC abril 2011; 7-13.
- Canalías Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico. Revisión (2012). Documentos de la SEQC diciembre 2012; 2-11.

426

### ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN DE MÉTODOS ENTRE LOS ANALIZADORES ATELICA SOLUTION® Y CI 1900® PARA LOS MÉTODOS: HDL Y LDL

M. Barrionuevo González, M.J. Ruiz Álvarez, J. Sanchez Fuertes, H.A. Sanz Barriga, M.D.L.C. Herraiz López.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La intercomparación de métodos es un requisito imprescindible que debe llevarse a cabo en los Laboratorios Clínicos antes de realizar un cambio de método o de instrumento para verificar la intercambiabilidad de resultados.

Tras realizar la validación de un nuevo equipo de Siemens, el Atellica CI1900®, es imprescindible asegurar la intercambiabilidad de los resultados en nuestro laboratorio acreditado por la norma ISO 15189: 2012.

**Objetivos:** Comprobar si los resultados de los métodos HDL y LDL medidos por los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® son intercambiables y, por lo tanto, se podrían utilizar indistintamente en ambos equipos.

**Métodos:** Para llevar a cabo el estudio de intercomparación de HDL y LDL se seleccionaron, para cada ensayo, 40 muestras de pacientes, con resultados repartidos

a lo largo de todo el rango de medición y se analizaron por ambos instrumentos.

La evaluación de resultados se llevó a cabo con el programa estadístico Method Validator v.19. Para determinar el grado de acuerdo entre los instrumentos se realizó un análisis de las diferencias medias o Bland-Altman y una regresión de Passing-Bablok. Los estadísticos se expresan con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

#### Resultados:

		HDL	LDL
Bland Altman	Diferencia	0.686	-3.16
	IC 95%	0.4 – 0.972	-3.72 – (-2.6)
Passing Bablok	Pendiente (m)	1.023	0.979
	IC 95%	1.017 – 1.03	0.972 – 0.991
	Punto corte (a)	-0.87	0.025
	IC 95%	-1.29 – (-0.51)	-1.71 – 1.8

**HDL:** Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman encontramos un error sistemático, ya que la diferencia media entre los resultados obtenidos por Atellica Solution® y CI 1900® fue de 0.686, siendo los resultados más elevados en el CI 1900®. En cuanto al análisis por Passing Bablok, se observan diferencias sistemáticas de tipo constante ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor cero, y diferencias de tipo proporcional estadísticamente significativas en base a la pendiente cuyo IC 95% no incluye el valor 1.

**LDL:** Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman encontramos un error sistemático, ya que la diferencia media entre los resultados obtenidos por Atellica y CI 1900® fue de -3.16, siendo los resultados más elevados en el Atellica Solution®. En cuanto al análisis por Passing Bablok, no se observan diferencias sistemáticas de tipo constante ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen incluye el valor cero pero hay diferencias de tipo proporcional en base a la pendiente cuyos IC 95% no incluye el valor 1.

**Conclusiones:** Tras evaluar los resultados se concluye que los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® son intercambiables para los ensayos HDL y LDL a pesar de la presencia de error sistemático, ya que la diferencia observada no es clínicamente significativa.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline-Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.
- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalías Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2011). Documentos de la SEQC abril 2011; 7-13.
- Canalias Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico. Revisión (2012). Documentos de la SEQC diciembre 2012; 2-11.

#### 427

### ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN DE MÉTODOS ENTRE LOS ANALIZADORES ATELICA SOLUTION® Y CI 1900® PARA ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT) Y ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)

S. Lapeña García, M. Barrionuevo González, M.D.L.C. Herraiz López, Y. Fernández Verduras, S. García-Valdecasas Gayo, B. Beteré Cubillo.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La intercomparación de métodos es un análisis imprescindible que debe llevarse a cabo en los Laboratorios Clínicos acreditados cada vez que se desea realizar un cambio de método o de instrumento de un analito determinado.

**Objetivos:** Comprobar que los resultados de ALT y AST medidos por el analizador Atellica Solution®(Siemens) y por el nuevo analizador CI 1900®(Siemens) son intercambiables.

**Métodos:** Para llevar a cabo el estudio de intercomparación de ALT y AST, se calibraron y controlaron las técnicas correctamente en ambos analizadores. Se seleccionaron para cada ensayo 40 muestras de pacientes, con resultados repartidos a lo largo de todo el rango de medición y se analizaron por ambos instrumentos.

Para determinar el grado de acuerdo entre los instrumentos se realizó un análisis de las diferencias medias o Bland Altman y una regresión de Passing Bablok. Los estadísticos se expresan con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. La evaluación de resultados se llevó a cabo con el programa estadístico Method validator.

#### Resultados:

		ALT (U/L)	AST (U/L)
Bland Altman	Diferencia	0.0175	-11.2
	IC 95%	-0.072 – 0.107	-15.5 – -6.95
Passing Bablok	Pendiente (m)	1.000	0.972
	IC 95%	0.999 – 1.000	0.964 – 0.977
	Punto corte (a)	0.01	2.320
	IC 95%	0.00 – 0.3	1.466 – 4.523

**ALT:** En el análisis de las diferencias de Bland-Altman no encontramos error sistemático constante, ya que el intervalo de confianza al 95% de la diferencia media incluye el cero. Al igual que en el análisis de regresión de Passing Bablok, donde incluye el cero el intervalo de confianza de la ordenada en el origen. Tampoco se observan diferencias sistemáticas de tipo proporcional en base a la pendiente, ya que el intervalo de confianza del 95% incluye el uno.

**AST:** En el análisis de las diferencias de Bland-Altman y en el análisis por regresión de Passing Bablok, detectamos un error sistemático constante ya que el intervalo de confianza al 95% de la diferencia media observada en Bland-Altman y el intervalo de confianza al 95% de la ordenada en el origen de la recta de regresión no incluyen el cero. También observamos una pequeña diferencia sistemática de tipo proporcional en base a la pendiente, ya que el intervalo de confianza del 95% no incluye el uno.

**Conclusiones:** En base a los datos observados, podemos concluir que los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® son intercambiables para el ensayo ALT.



Se encuentran diferencias sistemáticas de tipo constantes y un pequeño error sistemático proporcional para el ensayo AST, que deberían de ser reevaluadas tras una nueva calibración del método. Hay que tener en cuenta, que esta variación en los datos es más marcada para valores altos de AST, no siendo diferencias clínicamente significativas en estas concentraciones; ni tan marcadas en los valores de decisión clínica. Por lo que podemos concluir que los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® son intercambiables para AST.

#### Bibliografía:

- E. Martínez Morillo, Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Documento K, Fase 3, Versión 2

428

### ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN: GP 4000, GP 5000 Y MINDRAY BC-6800PLUS

A. Arpa Fernández, I. Molero Vilches, A. Bermejo Rodríguez, M.E. Nieto Borrajo.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

**Introducción:** La norma ISO 15189 contempla que los procedimientos analíticos validados por el fabricante deben ser sometidos a una verificación independiente por el laboratorio antes de su utilización en la práctica habitual. Debemos comprobar en nuestro entorno y con muestras de pacientes que los equipos de medición cumplen con las especificaciones de calidad establecidas. La incorporación de un nuevo analizador de hematología, Mindray BC-6800Plus, implica la evaluación de la intercambiabilidad de los resultados respecto a los equipos existentes, Sysmex XN-1000 y los gasómetros GP4000 y GP5000 (Werfen).

**Objetivo:** Verificación de la intercambiabilidad de resultados de hemoglobina (g/dL) proporcionados por el analizador de hematología Mindray BC-6800Plus y los gasómetros GP4000 y GP5000.

**Materiales y métodos:** Para el estudio de intercomparación se seleccionaron muestras de 100 pacientes a los que se había solicitado gasometría y hemograma, y que habían sido analizadas durante la rutina diaria de trabajo: muestras de sangre total identificadas como arterial y venosa en jeringas y capilares heparinizados para la realización de la gasometría tanto en los gasómetros periféricos (GP 4000) como en el laboratorio (GP5000)- analizadores de referencia- y muestras de plasma anticoaguladas con EDTA para la realización del hemograma en Mindray BC-6800 Plus. Las muestras cubren todo el intervalo de medición. Para mejorar la estimación del sesgo se aumentó el tamaño muestra debido a que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no era posible realizar repeticiones.

El estudio estadístico se realizó mediante un análisis de las diferencias (Bland-Altman) y un análisis de regresión lineal no paramétrica (Passing-Bablok), previo cálculo del coeficiente de correlación, con el programa estadístico MedCalc.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se observan en la tabla 1 y figura 1.

**Conclusión:** Mediante la aplicación del método Bland Altman, se observa que no existen diferencias significativas

entre los valores proporcionados por ambos equipos ya que se incluye el 0 en los rangos establecidos (IC 95%). El coeficiente de correlación próximo a 0.975 indica que el rango de datos es adecuado, el diagrama de dispersión que hay una variabilidad constante en todo el intervalo de medición, y la recta de regresión que hay un error sistemático constante (la ordenada en el origen no incluye el 0), irrelevante desde el punto de vista clínico. Por tanto, los resultados obtenidos entre los equipos GEM Premier y el analizador de hematología Mindray BC-6800Plus son intercambiables, la concordancia entre los equipos es buena y podemos informar los resultados con independencia del equipo y el método de medición.

Los equipos comparados pueden ser considerados como un equipo virtual único.

	BLAND-ALTMAN	COEFICIENTE DE CORRELACION (R <sup>2</sup> ) (IC95%)	PASSING-BABLOK	
	Media de la diferencia (IC95%)		Ordenada origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)
Hb (g/dL)	0,39 (-0,75 - 1,53)	0,9744 (0,9619 a 0,9828)	-0,4000 -0,8197 a -0,4000	1,0000 1,0000 a 1,0328
			y = -0,4000 + 1,0000 x	

#### Bibliografía:

- Prada de Medio, E. *et al.* (2014) 'Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados', *Revista del Laboratorio Clínico*, 7(1), pp. 17-24. doi:10.1016/j.labcli.2014.02.004.

429

### ESTUDIO DE INTERFERENCIA DE FLUORESCÉINA INTRATECAL EN LA MEDICIÓN DE PROTEÍNAS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

M. Palomino Alonso, Á.C. López Regueiro, F. Calvo Boyero, B. Bertrán De Lis Bartolomé, I. González Martínez, A.M. Fernández Del Pozo.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** La inyección intratecal de fluoresceína se emplea durante cirugías de reparación de fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) para localización del área de la fístula.

#### Objetivos:

- Valorar la interferencia por fluoresceína en la determinación de proteínas en LCR, ya que a 505nm, longitud de onda de medida de lectura espectrofotométrica de las proteínas, la fluoresceína presenta gran actividad óptica, tanto de absorción, como de excitación y emisión de fluorescencia.
- Comprobar que no interfiere con otras magnitudes como glucosa o lactato, con lecturas a 340 y 660nm respectivamente.

**Material y métodos:** Siendo el LCR una muestra valiosa, se ajustó el estudio para emplear el mínimo volumen necesario. Se realizó un pool de muestras de LCR en el que se analizó la concentración de proteínas, glucosa y lactato. Posteriormente dicho pool se empleó para las diluciones con fluoresceína y suero salino. Las diluciones se realizaron calculando el volumen a añadir de fluoresceína (100mg/mL) para una concentración final de 2-1-0,5-0,1 y 0,01mg/mL.

El mismo volumen calculado se empleó para realizar las diluciones con suero salino.

El análisis se realizó en equipo Cobas 8000-módulo c701 de Roche. A continuación, se calculó el porcentaje de interferencia como:  $Interferencia = 100 \times \frac{(ci-c1)}{c1}$ ; siendo Ci=[analito] en solución sin interferente; C1=[analito] en solución con interferente. Se estableció un intervalo de error máximo admisible del 10%.

**Resultados:** Los valores del pool de muestras de LCR fueron: Proteínas=2,34g/L; Glucosa=42mg/dL; Lactato=1,71mmol/L. Los resultados en las muestras diluidas con fluoresceína y suero, junto con el porcentaje de interferencia se muestran en la siguiente tabla:

	[Fluoresceína]					
	5mg/ mL	2mg/ mL	1mg/ mL	0,5mg/ mL	0,1mg/ mL	0,01mg/ mL
Proteínas-F	68,85	31,03	14,38	9,91	3,99	2,38
Proteínas-S	2,15	2,20	2,29	2,21	2,24	2,23
% Interferencia	<i>3102,33</i>	<i>1310,45</i>	<i>527,95</i>	<i>348,42</i>	<i>78,13</i>	6,73
Glucosa-F	19,90	33,10	37,00	39,00	41,00	42,00
Glucosa-S	39,00	39,00	41,00	41,00	42,00	41,00
% Interferencia	<i>-48,97</i>	<i>-15,13</i>	-9,76	-4,88	-2,38	2,44
Lactato-F	3,09	1,65	1,68	1,71	1,72	1,77
Lactato-S	1,60	1,69	1,70	1,68	1,70	1,71
% Interferencia	93,13	<i>-2,37</i>	-1,18	1,79	1,18	3,51

F:Fluoresceína; S:Suero salino. En cursiva, interferencia superior al error máximo admisible (10%).

**Conclusión:** La fluoresceína interfiere en la medición por turbidimetría de proteínas en LCR, cuando este compuesto se encuentra en concentraciones >0,01mg/mL, ya que supera el error máximo admisible, incrementando falsamente su resultado. La fluoresceína también interfiere con determinaciones de glucosa y lactato a concentraciones >2mg/mL, probablemente por tratarse de concentraciones muy elevadas, que pueden generar otras interferencias en la lectura del fotómetro. Son concentraciones extremas que no se encontrarían intratecalmente.

La concentración recomendada de fluoresceína sódica intratecal es 1 ml (concentración 5%), diluida en 9 ml de LCR, sin embargo, otros autores proponen aplicar concentraciones menores. Además, en el adulto, el volumen total de LCR circulante es variable, entre 90-150ml. Por ello, resulta complicado poder establecer la concentración exacta de fluoresceína circulante.

Sabiendo que este compuesto interfiere en la medición de proteínas en LCR, se recomienda su análisis pasadas 24h de la administración. En caso contrario, notificar en el informe la posible interferencia analítica que provocaría un aumento en el resultado de proteínas en LCR.

#### Bibliografía:

- Koumantakis G. Fluorescein Interference with Urinary Creatinine and Protein Measurements. Clin Chem 1991;37(10):1799.
- López Martínez R. M. Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de

magnitudes biológicas. Documento técnico. Rev Lab Clin. 2017;11(3):147-15.

- Rodríguez-Navarro MA, Díaz-Alejo C, Padilla-del Rey ML, Alcaraz AB, González-Pérez P y Benítez M. Uso seguro de fluoresceína intratecal en la localización de las fístulas de líquido cefalorraquídeo: descripción de un caso e implementación de un algoritmo perioperatorio. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017;64(9):533-536.

#### 430

### ESTUDIO DE INTERFERENCIA DE LA HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE ENZIMAS EN ATELLICA CH

D. Rodríguez Cano, L. Valentín Aragón, S. Castañeda Nieto, M. Muñoz Calero, F. Prada Blanco, F. Rodríguez Cantalejo.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción:** La hemólisis altera los resultados de las determinaciones realizadas en el laboratorio, lo que hace necesaria la elaboración de protocolos para calcular el índice hemolítico (IH) a partir del cual considerar alterados los parámetros medidos.

**Objetivo:** Establecer la influencia de la hemólisis sobre las enzimas medidas en nuestro laboratorio y realizar acciones preventivas sobre ellas.

**Material y método:** Se siguieron las recomendaciones SEQC y CLSI para elaborar el estudio de interferencia.

Las mediciones de alfa-amilasa (AMYS), aspartato aminotransferasa (AST), alanina transaminasa (ALT), gamma glutamiltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FALC), lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina quinasa (CK) se realizaron en el autoanalizador Atellica CH (Siemens Healthineers).

Se estimó la desviación porcentual de cada determinación respecto a la muestra sin interferir, para cada tubo contaminado con hemolizado, calculándose el punto de interferencia máxima tolerable, tomando como límites de aceptación la variabilidad biológica intraindividual de cada analito, obtenidos de la base de datos de la EFLM. Se realizaron interferogramas para la representación gráfica del efecto de la hemólisis en los analitos considerados.

Por último, se relacionó los valores de hemólisis continuos calculados con valores cualitativos (de 1 a 6) con los que trabaja el autoanalizador.

#### Resultados:

AMYS	
IH	% interferencia
0	0
4	-5,2
6	-11,5
6	-26,5

Límites= 6,6 y -6,6 U/L

AST	
IH	% interferencia
0	0
4	252
6	450

Límites= 9,6 y -9,6 U/L

ALT	
IH	% interferencia
0	0
4	42,9
6	185,7
6	242,9

Límites= 10,1 y -10,1 U/L

GGT	
IH	% interferencia
0	0
4	-8,4
6	5,3
6	2,1

Límites= 9 y -9 U/L

FALC	
IH	% interferencia
0	0
4	-21,2
6	-35,2
6	-56,4

Límites= 5 y -5 U/L

CK

IH	% interferencia
0	0
4	33,9
6	70,8
6	142,9
6	461,9
6	817,9
6	1058,9
6	981

Límites= 15 y -15 U/L

LDH

IH	% interferencia
0	0
4	146,7
6	146,7
6	146,7

Límites= 5 y -5 U/L

La interferencia se da a partir de las siguientes concentraciones de hemoglobina (g/dL):

AMYS: 0,3 (IH=3)

AST: 0,02 (IH=1)

ALT: 0,05 (IH=1)

GGT: 2 (IH=6)

FALC: 0,139 (IH=2)

CK: 0,2 (IH=2)

LDH: 0,02 (IH=1)

**Conclusión:** Según nuestros resultados, se programaron las siguientes reglas expertas en el SIL:

- IH = 6: Anular todos los parámetros considerados con la leyenda "muestra hemolizada, envíen nueva muestra a laboratorio al no poder determinarse los parámetros solicitados".

- IH = 3: Ofrecer al médico solicitante los valores de GGT con la leyenda "muestra hemolizada, posible interferencia en la medición de este parámetro" y anular el resto.
- IH=2: Ofrecer al médico solicitante los valores de GGT y AMYS con la leyenda "muestra hemolizada, posible interferencia en la medición de este parámetro" y anular el resto.
- IH = 1: Anular los resultados de LDH, ALT y AST y ofrecer al médico solicitante el resto de los valores con la leyenda "muestra hemolizada, posible interferencia en la medición de este parámetro".

#### Bibliografía:

- Lopez Martínez R. et al. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documentos de la SEQC. 2014.
- Smith MB. et al. Hemolysis, Icterus, and Lipemia/ Turbidity Indices as Indicators of Interference in Clinical Laboratory Analysis; Approved Guideline. CLSI document C56-A. 2012:32(10).

#### 431

#### ESTUDIO DE INTERFERENCIA DE LA HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN ATELLICA CH

D. Rodríguez Cano, L. Valentín Aragón, S. Castañeda Nieto, M. Muñoz Calero, M.J. Cano Llergo, S. Baena Laguna, F. Rodríguez Cantalejo.

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

**Introducción:** La hemólisis altera los resultados de las determinaciones realizadas en el laboratorio, lo que hace necesaria la elaboración de protocolos para calcular el índice hemolítico (IH) a partir del cual considerar alterados los parámetros medidos.

**Objetivo:** Establecer la influencia de la hemólisis sobre la determinación de parámetros bioquímicos medidos en nuestro laboratorio e incluir cometarios automáticos en los resultados informados, para su correcta interpretación.

**Material y método:** Se siguieron las recomendaciones SEQC y CLSI para elaborar el estudio de interferencia. Las mediciones de calcio, cloro, hierro, potasio, magnesio, fósforo, sodio, bicarbonato, glucosa, urea, creatinina y ácido úrico se realizaron en el autoanalizador Atellica CH (Siemens Healthineers). Para cada analito estudiado se generó un pool de sueros base a partir del cual se hicieron alícuotas con concentraciones crecientes de interferente. Para cada analito y cada alícuota interferida se estimó la desviación porcentual (DP) o porcentaje de interferencia respecto a una alícuota sin interferir. Se construyeron interferogramas para relacionar la DP y la concentración de hemoglobina interferente, considerando como el punto interferencia máxima tolerable la variabilidad biológica intraindividual (CV i) de cada analito, obtenidas de la base de datos de la EFLM. Por último, se relacionó la concentración de hemoglobina interferente con valores cualitativos de índice de hemólisis (de 1 a 6) con los que trabaja el autoanalizador.

**Resultados:** La interferencia ocurre a partir de las siguientes concentraciones de hemoglobina (g/dL):

- Bicarbonato: 0,24 (IH=2)
- Creatinina: 0,77 (IH=4)

- Glucosa 0,69 (IH=4)
- Urea: 2,28 (I=6)
- Ácido úrico: 0,38 (IH=3)
- Calcio: 0,29 (IH=3)
- Cloro: 0,24 (IH=2)
- Hierro: 0,52 (IH=4)
- Potasio: 0,08 (IH=1)
- Magnesio: 14,34 (IH=6)
- Sodio: 0,08 (IH=1)
- Fósforo: 1,27 (IH=6)

**Conclusión:** La hemólisis influye en la determinación de parámetros bioquímicos en el autoanalizador Atellica CH. Se programaron las siguientes reglas expertas en el SIL:

- IH = 6: Anular todos los parámetros considerados con la leyenda "muestra hemolizada, envíen nueva muestra a laboratorio al no poder determinarse los parámetros solicitados".
- IH = 4 y 5: remitir valores de urea y magnesio con la leyenda "muestra hemolizada, valor inferior al real por interferencia en la medición del parámetro" y el resultado de fósforo con la leyenda "muestra hemolizada, valor superior al real por interferencia en la medición del parámetro" y anular el resto con el comentario anterior.
- IH = 3: informar los valores de creatinina, hierro y glucosa con la leyenda "muestra hemolizada, valor inferior al real por interferencia en la medición del parámetro" junto a los anteriores sin comentario y anular el resto.
- IH= 2: ofrecer los valores los analitos anteriores sin comentario, además de informar los resultados de ácido úrico y calcio con el comentario "muestra hemolizada, valor inferior al real por interferencia en la medición del parámetro". Se anulan el resto de analitos.
- IH = 1: anular valores de potasio y sodio. Remitir resultados de cloro y bicarbonato con el comentario "muestra hemolizada, valor inferior al real por interferencia en la medición del parámetro".

#### Bibliografía:

- Lopez Martínez R. et al. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documentos de la SEQC. 2014.
- Smith MB. et al. Hemolysis, Icterus, and Lipemia/Turbidity Indices as Indicators of Interference in Clinical Laboratory Analysis; Approved Guideline. CLSI document C56-A. 2012:32(10).

432

### ESTUDIO DE INTERFERENCIA DE LA HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS SÉRICAS EN ATELLICA CH

L. Valentín Aragón, D. Rodríguez Cano, S. Castañeda Nieto, M. Muñoz Calero, S. Baena Laguna, M.J. Cano Llergo, F. Rodríguez Cantalejo.

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

**Introducción:** La hemólisis altera los resultados de las determinaciones realizadas en el laboratorio, lo que hace necesaria la elaboración de protocolos para calcular el índice hemolítico (IH) a partir del cual considerar alterados los parámetros medidos.

**Objetivo:** Establecer la influencia de la hemólisis sobre la determinación de proteínas séricas medidas en nuestro laboratorio e incluir cometarios automáticos en los resultados informados, para su correcta interpretación.

**Material y método:** Se siguieron las recomendaciones SEQC y CLSI para elaborar el estudio de interferencia. Las mediciones de albúmina, proteínas totales (PT), proteína C reactiva (PCR), transferrina, ceruloplasmina y beta-2-microglobulina (B2) se realizaron en el autoanalizador Atellica CH (Siemens Healthineers). Para cada analito estudiado se generó un pool de sueros base a partir del cual se hicieron alícuotas con concentraciones crecientes de interferente. Para cada analito y cada alícuota interferida se estimó la desviación porcentual (DP) o porcentaje de interferencia respecto a una alícuota sin interferir. Se construyeron interferogramas para relacionar la DP y la concentración de hemoglobina interferente, considerando como el punto interferencia máxima tolerable la variabilidad biológica intraindividual (CV<sub>i</sub>) de cada analito, obtenidas de la base de datos de la EFLM. Por último, se relacionó la concentración de hemoglobina interferente con valores cualitativos de índice de hemólisis (de 1 a 6) con los que trabaja el autoanalizador.

**Resultados:** La interferencia ocurre a partir de las siguientes concentraciones de hemoglobina (g/dL):

- Albúmina: 0.88 (IH=5)
- PT: 2.03 (IH=6)
- PCR: 4.31 (IH6)
- Transferrina: 0.47 (IH=3)
- Ceruloplasmina 0.87 (IH=5)
- B2: 0.45 (IH=3)

**Conclusión:** La hemólisis influye en la determinación de proteínas séricas en el autoanalizador Atellica CH. Se programaron las siguientes reglas expertas en el SIL:

- IH = 6: Anular todos los parámetros considerados con la leyenda "muestra hemolizada, envíen nueva muestra a laboratorio al no poder determinarse los parámetros solicitados".
- IH = 5: remitir valores de PCR con la leyenda "muestra hemolizada, valor inferior al real por interferencia en la medición del parámetro" y el resultado de PT con la leyenda "muestra hemolizada, valor superior al real por interferencia en la medición del parámetro" y anular el resto, incluyendo el mensaje "muestra hemolizada, envíen nueva muestra a laboratorio al no poder determinarse los parámetros solicitados".
- IH = 4: informar los valores de albúmina con la leyenda "muestra hemolizada, valor inferior al real por interferencia en la medición del parámetro" y los de ceruloplasmina con el comentario "muestra hemolizada, valor superior al real por interferencia en la medición del parámetro" (junto a los de PCR y PT sin comentario) y anular el resto, incluyendo el mensaje "muestra hemolizada, envíen nueva muestra a laboratorio al no poder determinarse los parámetros solicitados".
- IH= 3: ofrecer los valores de todos los analitos considerados, pero en B2 y transferrina incluyendo el comentario "muestra hemolizada, valor inferior al real por interferencia en la medición del parámetro".

#### Bibliografía:

- Lopez Martínez R. et al. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documentos de la SEQC. 2014.

- Smith MB. et al. Hemolysis, Icterus, and Lipemia/Turbidity Indices as Indicators of Interference in Clinical Laboratory Analysis; Approved Guideline. CLSI document C56-A. 2012:32(10).

## 433

### ESTUDIO DE INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL TIPO B, PROCALCITONINA Y TROPONINA I MEDIANTE INMUNOENSAYO EN ATELICA SOLUTION (SIEMENS®)

G. Verdú, E. Martínez-Gutiérrez, V. Ortiz, B. Marcelo, L. Pérez, X. Filella, J.L. Bedini, A. Fabregat.

Laboratorio CORE, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** El error analítico es la diferencia entre el resultado de una magnitud y la situación real del paciente. La hemólisis es considerada la principal causa de error preanalítico atribuible al manejo de la muestra, responsable del 60% de rechazos de muestras por el Laboratorio. La liberación del contenido intraeritrocitario puede causar interferencias químicas, cambios en la lectura del espectro y/o dilución de los analitos en la muestra. Desde el laboratorio debemos ser capaces de reconocer los errores analíticos, especialmente en magnitudes bioquímicas urgentes de elevada repercusión clínica.

**Objetivos:** Evaluar el grado de interferencia por hemólisis en la cuantificación del fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP), procalcitonina (PCT) y la troponina I de alta sensibilidad (TPI) en los analizadores Atellica Solution (Siemens Healthineers®) mediante la técnica de inmunoensayo tipo sándwich. Comparar los resultados obtenidos con la información proporcionada por el fabricante.

**Material y método:** Se evaluaron muestras con valores cercanos al límite de decisión clínica (NT-proBNP <300 pg/mL, PCT <0,50 ng/mL, TPI <45,2 ng/L). El diseño experimental se realizó atendiendo al protocolo de Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC). El error analítico máximo admisible causado por hemólisis se estableció en 10%.

**Resultados:** Las siguientes Tablas (1-3) muestran los resultados obtenidos para las tres magnitudes de urgencias estudiadas:

NT-ProBNP								
Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0	25	50	100	200	300	400	500
Índice de hemólisis (Atellica)	0	1	1	1	2	3	3	4
NT-ProBNP (pcg/mL)	429	426	423	423,15	419,5	416	412,5	410,5
Interferencia (%)	0,0	-0,7	-1,4	-1,4	-2,2	-3,0	-3,8	-4,3

PCT								
Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0	25	50	100	200	300	400	500
Índice de hemólisis (Atellica)	0	1	1	1	2	3	3	4
PCT (ng/mL)	0,37	0,39	0,37	0,38	0,37	0,38	0,35	0,34
Interferencia (%)	0,0	6,8	0,0	4,1	1,4	2,7	-4,1	-6,8

TPI								
Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0	25	50	100	200	300	400	500
Índice de hemólisis (Atellica)	0	1	1	1	2	3	3	4
TPI (ng/mL)	36,61	35,96	35,33	35,48	35,52	35,07	34,92	35,92
Interferencia (%)	0,0	-1,8	-3,5	-3,1	-3,0	-4,2	-4,6	-5,57

Tablas 1-3: Resultados obtenidos de NT-ProBNP, PCT y TPI en las 8 diluciones con concentraciones crecientes de hemoglobina estudiadas.

**Conclusión:** Ninguna de las magnitudes evaluadas presentó un error analítico superior al 10% en presencia de hasta 500 mg/dL de hemoglobina. En nuestro estudio se observó una tendencia descendente en la concentración a medida que aumentaba el grado de hemólisis tanto en la NT-proBNP como en la TPI, sin alcanzar ninguna el umbral de error analítico del 10%. Nuestros resultados coinciden con la información proporcionada por Siemens Healthineers® y concuerdan con el efecto interferente negativo que se describe en la bibliografía para la TPI en otros analizadores. Esta interferencia negativa para la NT-proBNP no había sido descrita antes.

#### Bibliografía:

- Fernández Verduras, Y. Evaluation Of the interference produced by hemolysis in the measurement of different biochemical constituents in the Atellica® Solution analyzer (Siemens Healthineers). Revista de Medicina de Laboratorio. Vol. 2-2. 2021. 70-76.
- López Martínez, R. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documento Técnico. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Comité Científico, Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. Vol. 7, 2014.
- Harley, K. Independent and combined effects of biotin and hemolysis on high-sensitivity cardiac troponin assays. In Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), Vol. 59-8, 2021, pp. 1431–1443.

434

### ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINA A DISTINTAS CONCENTRACIONES

P. Ramos Mayordomo, M. Capilla Díez, M. Baladrón Segura, M. Fernández García, B. Calvo Antón, N. Fernández García, N. Alonso Castillejos, R.M. Lobo Valentín.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

**Introducción:** La hemólisis es la interferencia más frecuente en el laboratorio clínico, constituyendo entre el 40-70% de las causas de rechazo de muestras. Este problema se acentúa en las Unidades de Neonatos cuando se utiliza sangre de talón.

La hemólisis causa una interferencia química en la determinación de bilirrubina con el método de Jendrassik-Grof debido a la actividad pseudo-peroxidasa de la hemoglobina libre que provoca infraestimación de los valores de bilirrubina.

**Objetivos:** Estudio de la interferencia por hemólisis en la determinación de bilirrubina total y directa a distintas concentraciones, verificación de la información comunicada por el fabricante y verificación del índice de hemólisis en el analizador AU5800 (Beckman Coulter).

**Material y método:** Siguiendo el procedimiento de la SEQC<sup>ML</sup>(1), se prepararon un hemolizado, a partir de sangre heparinizada, con concentración de hemoglobina 10 g/dL y 7 *pooles* de sueros con diferentes concentraciones de bilirrubina. A partir de esto, se prepararon dos sueros base, sin y con interferente, y 8 diluciones con concentraciones crecientes de interferente. Las diluciones fueron procesadas por duplicado en un AU5800 (Beckman Coulter).

Se calculó la media de los resultados y el porcentaje de interferencia para cada dilución: % Interferencia =  $100 \cdot (C_{\text{dilución}} - C_1) / C_1$ , siendo  $C_{\text{dilución}}$  = concentración dilución con interferente y  $C_1$  = concentración dilución 1 sin interferente.

#### Resultados:

Hemoglobina libre (mg/dL)	0	25	50	100	200	300	400	500
Índice hemólisis	0	0	1	2	3	4	4	5
Bilirrubina total / directa (mg/dL)	% Interferencia							
0,64	0	-5,5	-13,4	-26	-54,3	-94	-98,43	-98,43
5,31 2,84	0	-1,6	-4,24	-7,06	-12,99	-18,55	-24,58	-30,79
	0	-6,69	-15,49	-27,64	-45,77	-59,15	-67,43	-72,89
7,58 4,16	0	-2,97	-4,09	-8,71	-14,38	-20,12	-24,67	-30,41
	0	-6,13	-12,62	-22,72	-37,14	-48,08	-56,85	-63,82
10,09 5,78	0	-2,73	-4,12	-6,94	-12,69	-17,75	-25,78	-28,01
	0	-5,71	-10,06	-17,32	-29,18	-38,27	-46,15	-52,73
14,67 7,37	0	-1,43	-2,90	-4,91	-9,30	-12,71	-16,91	-20,04
	0	-2,44	-5,56	-11,13	-20,35	-26,59	-33,92	-39,62
15,77 8,62	0	-1,62	-2,25	-4,63	-8,24	-13,19	-17,56	-19,85
	0	-2,96	-6,15	-11,54	-20,24	-27,73	-33,82	-38,92
16,29 8,76	0	-0,52	-2,18	-4,85	-8,63	-12,56	-16,70	-19,31
	0	-2,57	-6,45	-11,53	-18,89	-26,48	-32,36	-37,79

Tabla 1. Resultados % interferencia.

Se evaluó la existencia de interferencia y se consideró significativa cuando el porcentaje de la misma superaba el 10%, según recomendación del fabricante.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos nos muestran que el efecto de la interferencia depende tanto de la concentración de hemoglobina libre como de la cantidad de bilirrubina presente en la muestra. De forma que, el efecto de la hemólisis es menor a mayor concentración de bilirrubina. Además, la bilirrubina directa se ve más interferida que la total a igual índice de hemólisis.

Por otro lado, al contrastar la información del fabricante, comprobamos que existe correspondencia entre índice de hemólisis y concentración de hemoglobina libre. Sin embargo, en relación a la interferencia en la determinación de bilirrubina, constatamos que a concentraciones bajas de bilirrubina la interferencia es mayor de la indicada (interferencia <10% hasta 45 mg/dL de hemoglobina libre).

#### Bibliografía:

1. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC<sup>ML</sup>. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documentos de la SEQC<sup>ML</sup>: 2014; 21-26.
2. CLSI. Hemolysis, Icterus, and Lipemia/Turbidity Indices as Indicators of Interference in Clinical Laboratory Analysis; Approved Guideline. CLSI document C56-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
3. Gómez Rioja R, Alsina Kirchner MJ, Álvarez Funes V, Barba Meseguer N, Cortés Rius M, Llopis Díaz MA, Martínez Bru C. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Rev Lab Clin. 2009; 2(4): 185-195.

435

### ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE HOMOCISTEÍNA EN EL ANALIZADOR VITROS 5600

A. López Ramal, M.N. López Riquelme, M.T. Fajardo Giménez.

Hospital General Universitario, Elche.

**Introducción:** La homocisteína es un aminoácido azufrado cuyas altas concentraciones en el plasma de los pacientes se ha atribuido a, por ejemplo, un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares o preeclampsia. Sin embargo, se trata de un parámetro que requiere de una preanalítica muy cuidadosa (extracción en frío, tiempo mínimo hasta la centrifugación...), puesto que retrasos en su análisis o una manipulación inadecuada elevan falsamente los valores de homocisteína por la producción continua de los hematíes. Entre los errores preanalíticos más comunes detectados en el laboratorio se encuentra la hemólisis de la muestra, atribuible a una extracción traumática o especialmente en el caso de la homocisteína, al choque térmico de la muestra si los tubos no se encontraban refrigerados previamente a la extracción. Asimismo, aunque la influencia de la hemólisis viene descrita en las especificaciones técnicas de los reactivos utilizados, cada laboratorio debe establecer el impacto de la misma en su rutina clínica.

**Objetivos:** Evaluar la influencia de la hemólisis en la determinación de homocisteína en plasma en el analizador VITROS 5600 para determinar la fiabilidad de los resultados en función de la hemólisis de la muestra.

**Material y métodos:** El estudio se realizó siguiendo las directrices del documento técnico de la SEQC. Para conseguir el hemolizado de hematíes de concentración 100 g/L se siguió el método de Meites, midiéndose la concentración de hemoglobina en el analizador ADVIA y ajustándose la concentración con agua desionizada. Los índices de hemólisis se midieron espectrofotométricamente en el analizador VITROS 5600 de forma simultánea al análisis de la muestra. Se preparó un pool de muestras de concentración próxima al límite de decisión clínica, que se alicuotaron con concentraciones crecientes de interferente y se analizaron por duplicado. El valor límite de interferencia establecido fue del 10%. El método de análisis es colorimétrico y se mide la formación de NAD<sup>+</sup> a 340 nm.

#### Resultados:

[Hemoglobina] (mg/dL)	Índice del analizador	[Homocisteína] $\mu$ mol/L	% Interferencia
0	<15	18,31	0
25	<15	18,15	-0,87%
50	37	18,18	-0,71%
100	90	17,57	-4,04%
200	165	17,52	-4,31%
300	237	17,14	-6,42%
400	306	16,84	-8,03%
500	343	16,49	-9,94%

**Conclusiones:** A la vista de los resultados obtenidos, la

hemólisis de las muestras tiene una influencia negativa en la medición de la concentración de homocisteína, encontrándose valores de interferencia próximos al valor límite en muestras intensamente hemolizadas. Estos resultados coinciden con los descritos en las especificaciones técnicas del producto, en las que no se encontraron desviaciones superiores al 10% en concentraciones iguales o menores a 500 mg/dL de hemoglobina.

#### Bibliografía:

- Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documento (2013). SEQC.
- Bozidarka L Zaric, Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia, Current medicinal chemistry, 26(16), 2019, 2948-2961.

436

### ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS EN LA MEDICIÓN DE LA INSULINA

A. Sánchez García, C. Colomé Mallolas, V. O'valle Aísa, E. Guillén Campuzano.

Catlab, Viladecavalls.

**Introducción:** La hemólisis es un importante problema preanalítico en el laboratorio, siendo la causa del 60 % de los rechazos de muestras.

Una de las magnitudes que se ven afectadas por la hemólisis es la **insulina**, debido a su degradación por proteasas del interior de los eritrocitos. Las especificaciones de los fabricantes no son claras a la hora de establecer un valor de índice de hemólisis a partir del cual la concentración de insulina no es valorable, dejando esa decisión en manos de los profesionales de laboratorio.

**Objetivos:** Determinar si la hemólisis influye en la medición de insulina y revisar el índice de hemólisis actual a partir del cual se rechazan las muestras hemolizadas (9  $\mu$ mol/L).

**Material y métodos:** Se preparó una disolución de hemolizado (interferente) con una concentración de hemoglobina de 100 g/L. Posteriormente, se utilizaron dos mezclas de suero con concentraciones de insulina de 91,20 pmol/L (a) y 17,75 pmol/L (b). Para cada concentración se realizaron ocho diluciones a concentraciones crecientes de hemolizado.

Una vez preparadas las ocho diluciones, se midió la concentración de insulina en el analizador cobas e801 a tres tiempos. Para cada concentración se calculó el porcentaje de interferencia, que se considera significativo cuando hay una variación igual o superior al 10% respecto a la concentración sin interferente.

**Resultados:** Se comprobó que en índices de hemólisis bajos (aproximadamente <20  $\mu$ mol/L), la interferencia era menor al 10%.

En índices de hemólisis más elevados, el porcentaje de interferencia se incrementaba considerablemente en el tiempo hasta el análisis de la muestra (tablas 1 y 2).

Hemólisis (µmol/L)	t=0h (pmol/L)	t=1h (pmol/L)	t=4h (pmol/L)	Interf t=0h (%)	Interf t=1h (%)	Interf t=4h (%)
4	92,4	90,0	92,2	0	0	0
15	94,4	90,1	88,4	2,16	0,1	-4,12
26	95,6	90,0	88,2	3,46	0	-4,33
44	91,1	83,7	73,4	-1,40	-7,0	-20,4
85	85,9	72,5	57,1	-7,03	-19,4	-38,1
122	80,5	62,0	40,6	-12,8	-31,1	-56,0
157	74,0	53,0	29,2	-19,9	-41,1	-68,3
197	69,4	43,2	18,26	-24,9	-52,0	-80,2

Tabla 1. Concentraciones y porcentajes de interferencia (a).

Hemólisis (µmol/L)	t=0h (pmol/L)	t=1h (pmol/L)	t=4h (pmol/L)	Interf. t=0h (%)	Interf. t=1h (%)	Interf. t=4h (%)
3	18,1	17,4	17,9	0	0	0
14	18,6	17,1	17,3	2,76	-1,72	-3,35
28	17,8	15,7	16,3	-1,66	-9,77	-8,93
48	17,6	15,3	14,5	-2,76	-12,1	-19,0
90	15,4	11,4	10,2	-14,9	-34,5	-43,0
130	14,3	9,65	7,14	-21,0	-44,5	-60,1
172	13,3	7,96	4,52	-26,5	-54,2	-74,7
213	12,7	6,76	3,12	-29,8	-61,1	-82,6

Tabla 2. Concentraciones y porcentajes de interferencia (b).

**Conclusiones:** Se evidenció que la interferencia en la medición de insulina depende del tiempo de contacto entre el analito y las proteasas del hemolizado, y no sólo de la hemólisis en sí.

Se decidió fijar en 15 µmol/L el índice de hemólisis, anteriormente de 9 µmol/L, a partir del cual se rechaza el resultado de insulina, disminuyendo así el número de rechazos.

#### Bibliografía:

- López Martínez R., et. al.: Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documento Técnico (2013). Documentos de la SEQC. 2014; pp. 21-26.

#### 437

### ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA POR ICTERICIA EN LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE COLESTEROL TOTAL EN SUERO

R. Cano Corres, G. Solé Enrech, M.I. Aparicio Calvente, P. Pontón Martínez.

Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell.

**Introducción:** La presencia de concentraciones de bilirrubina (BIL) en suero puede provocar errores en la medida de las magnitudes bioquímicas. Los analizadores incorporan sistemas de detección de esta interferencia, y los proveedores proporcionan información sobre la BIL a partir de la cual se producen.

**Objetivo:** Establecer la BIL a partir de la cual se produce interferencia en los resultados de la concentración de colesterol total en suero (COL) y definir si provoca falsos aumentos o disminuciones.

Comparar la BIL obtenida experimentalmente con la reportada por la casa comercial.

**Material y métodos:** El estudio siguió el protocolo de la Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos (1) de la SEQC-ML.

Se preparó una mezcla de sueros de pacientes y una solución de bilirrubina 1026 µmol/L (SOLBIL) empleando bilirrubina en polvo (Merck, referencia 14370). Se prepararon dos soluciones: SOL1 sin interferente (4.75 ml sueros+0.25 ml agua) y SOL2 con interferente (4.75 ml sueros+0.25 ml

Tabla 1. (Comunicación 437)

Dilución (mISOL1:mISOL2)							
1	2	3	4	5	6	7	8
1,00:0,00	0,95:0,05	0,90:0,10	0,80:0,20	0,60:0,40	0,40:0,60	0,20:0,80	0,00:1,00

Tabla 2. (Comunicación 437)

	Diluciones							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Bilirrubina (µmol/L)	0	25.65	51.3	102.6	205.2	307.8	410.4	513
Int% Mezcla1 (COL 2.1mmol/L)	0	-2.53	-2.59	-10.38*	-17.43*	-27.88*	-32.14*	-33.67*
Int% Mezcla2 (COL 3.1mmol/L)	0	-5.46*	-7.21*	-8.87*	-15.65*	-20.04*	-27.33*	-30.75*
Int% Mezcla3 (COL 3.9mmol/L)	0	-0.28	-5.76*	-6.57*	-10.82*	-17.81*	-22.35*	-25.69*
Int% Mezcla4 (COL 5.9mmol/L)	0	-2.42	-3.60	-5.83*	-9.69*	-14.93*	-20.19*	-22.58*
Int% Mezcla5 (COL 6.7mmol/L)	0	-2.20	-4.08	-5.17*	-8.84*	-13.26*	-16.48*	-19.81*
Int% Mezcla6 (COL 7.8mmol/L)	0	-1.74	-1.95	-3.78	-6.94*	-10.95*	-14.43*	-15.00*

\*valor Int(%) supera el EMP de 4,3%.



SOLBIL). Con ellas se prepararon las diluciones de la tabla 1

Se midieron la BIL y COL, ésta por duplicado, en cada dilución de manera aleatoria en el mismo ensayo con el analizador cobas 8000 (Roche Diagnostics). Para el COL se calculó el porcentaje de interferencia (Int(%)) según:  $\text{Int}(\%) = 100 \times (\text{Cd} - \text{C1}) / \text{C1}$ , siendo:

Cd: concentración media en cada dilución

C1: concentración en dilución 1

Se representaron gráficamente los Int(%) vs BIL, y se definió a partir de que BIL se obtiene un Int(%) superior al Error Máximo Permitido (EMP). Se tomó como EMP un 4.3%, el definido en el documento de especificaciones de calidad SEQC-ML2022. El proveedor toma como EMP un 10%.

Se realizó el estudio con 6 mezclas de sueros con COL crecientes (Mezcla1-Mezcla6).

**Resultados:** La tabla 2 muestra los resultados.

Para la mayoría de mezclas (excepto para 2 y 6), se detecta una interferencia negativa a partir de BIL de 102.6  $\mu\text{mol/L}$ . El proveedor indica que se produce interferencia a partir de BIL de 240  $\mu\text{mol/L}$ .

**Conclusiones:** Se produce interferencia negativa a BIL más bajas de lo que indica el proveedor. Podría ser debido a que el proveedor realizó el estudio únicamente para COL de 5.2 mmol/L y este trabajo evaluó COL de 2.2 a 7.8 mmol/L, observándose mayor interferencia para COL más bajas. Además, el EMP% seleccionado según especificaciones de calidad SEQC-ML2022 es más estricto que el del proveedor.

#### Bibliografía:

- R. López Martínez, N. Alonso Nieva, N. Serrat Orús, F.J. Gella Tomás, B. Boned Juliani, F. Canalías Reverter, S. Esteve Poblador, B. González de la Presa, S. Izquierdo Alvarez, C. Macías Blanco, R. Rigo Bonnin. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia Documento Técnico (2013) Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos.

438

### ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA PROVOCADA POR EL METAMIZOL EN LA MEDIDA DE CREATININA POR UN MÉTODO ENZIMÁTICO

I. Veloso Rodríguez, C. De Paz Poves, E. Ferreira Alonso, B. Prieto García, A. Pérez Aldama, P. Isidro Marrón, A. Fernández Fernández.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** Actualmente, se recomienda utilizar métodos enzimáticos para la medición de creatinina, ya que tienen una mejor precisión y presentan menos interferencias que el método de Jaffé.

Siguiendo estas recomendaciones, ante un cambio de equipamiento en el Laboratorio de Respuesta Rápida de nuestro hospital, nos planteamos realizar un cambio del método de Jaffé al método enzimático. No obstante, una de las limitaciones de los métodos enzimáticos es la interferencia negativa por el metamizol, un analgésico y antipirético ampliamente utilizado en España. Esta interferencia se produciría tras la administración intravenosa

(IV) del fármaco, por lo que tendría un mayor impacto en los pacientes procedentes de las unidades de hospitalización, cuidados intensivos y reanimación.

**Objetivo:** Estudiar la interferencia de la administración IV de metamizol en la medición de la creatinina mediante un método enzimático.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 57 muestras de plasma de pacientes con tratamiento IV con metamizol por vía intravenosa (IV). En el estudio se incluyeron las muestras extraídas durante la perfusión o al poco tiempo de haber finalizado, excluyendo muestras hemolizadas, ictericas o lipémicas para evitar otras posibles causas de interferencia. El rango de concentraciones de las muestras analizadas fue de 0,21 a 2,44 mg/dL. Las muestras se procesaron en una módulo c501 de un analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics), mediante las técnicas CREJ (método de Jaffé) y CREA (método enzimático).

El tratamiento estadístico de los datos se realizó aplicando el método de Passing-Bablok utilizando el programa MedCalc.

**Resultados:** Considerando la concentración de creatinina medida por el método de Jaffé la variable independiente y la concentración de creatinina determinada por el método enzimático la variable dependiente, los resultados obtenidos en el estudio de comparación son:

Ecuación de la recta (CREJ-CREA)	$y = 0,061 + 0,857x$
<b>Diferencias sistemáticas</b>	
Ordenada en el origen	0,0614
IC 95%	0,0198 a 0,0948
<b>Diferencias proporcionales</b>	
Pendiente	0,857
IC 95%	0,808 a 0,906

El estudio de regresión de Passing-Bablok muestra la presencia de un error constante y un error proporcional. En el gráfico de Bland-Altman se observa un bias significativo del 5% en las diferencias CREJ-CREA. La línea de regresión calculada para las diferencias denota un bias sistemático proporcional, con una tendencia positiva de las diferencias conforme aumenta la magnitud de la variable medida, con un límite de agreement superior del 31,1%.

Si representamos la desviación porcentual del resultado obtenido con el método enzimático respecto al método de Jaffé en función del tiempo transcurrido desde la administración de metamizol, observamos que estas diferencias son superiores al error total deseable para esta magnitud (7,7%, según base de datos de variación biológica de la EFLM). El grado de interferencia disminuye una vez transcurridas 2 horas desde la administración del fármaco.

**Conclusiones:** Desde el punto de vista estadístico, los resultados entre los dos métodos no son transferibles, observando concentraciones de creatinina significativamente inferiores con el método enzimático. Por tanto, en aquellos pacientes con tratamiento IV con metamizol sería recomendable utilizar el método de Jaffé en lugar del método enzimático.

#### Bibliografía:

- Jassam N, Weykamp C, Thomas A, et al. Post-standardization of routine creatinine assays: are they useful for clinical applications. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017;54(3):386-394.
- Bojko, L., Ripka, G. D. P., Dionísio, L. M., Borges, C.

L., Borato, D. C. K., & Moss, M. D. F. (2021). Drug dosing using estimated glomerular filtration rate: Misclassification due to metformin interference in a creatinine assay. *Annals of Clinical Biochemistry*, 58(5), 474-480.

- Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clin Biochem Rev*. 2006 Nov;27(4):173-84.

439

### ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE VALORES BAJOS DE HORMONA LUTEINIZANTE EN EL SISTEMA ATELLICA IM

D. Melero López<sup>1</sup>, O.N. Coya Linares<sup>1</sup>, E. Márquez Lietor<sup>1</sup>, R. Escobar Melendo<sup>2</sup>, R. Guillén Santos<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes; <sup>2</sup>UNILABS, Madrid.

**Introducción:** La hormona luteinizante (LH) es una gonadotropina secretada por la hipófisis que, junto a la hormona foliculoestimulante (FSH), tiene como función regular el sistema reproductor en ambos sexos.

En las instrucciones de uso de LH para el sistema que utilizamos (Atellica IM, Siemens) se indica un límite de detección de 1,44 mUI/ml aun siendo el límite inferior del intervalo de medición de 0,07 mUI/ml.

En población pediátrica, estas hormonas pueden orientar el diagnóstico de pubertad precoz. Este límite de detección es demasiado alto para esta casuística y supondría solicitar a todas las sospechas de pubertad precoz una prueba de estímulo (LHRH) con el coste económico y trastorno para las familias que conllevaría.

Por ello, se realiza un estudio de validación de valores menores a 1,44 mUI/ml analizando su reproducibilidad y mediante una intercomparación con una técnica validada hasta valores de 0,15 mUI/ml (Centaur XPT).

**Objetivo:** Validar el rango analítico 0,15 - 1,44 mUI/ml de LH en el sistema Atellica IM.

**Material y métodos:** Se analiza la intercambiabilidad de resultados en el rango analítico 0,15 - 1,44 mUI/ml mediante el análisis en paralelo de 42 muestras en Atellica IM y Centaur XPT, ambos con la misma tecnología (inmunoensayo – quimioluminiscencia directa), analizando la media de las diferencias (*Bland-Altman*) y regresión lineal (*Passing –Bablok*). Adicionalmente, se analiza la diferencia de cada pareja de resultados (Atellica IM – Centaur XPT) frente al promedio de ambos.

Para evaluar la reproducibilidad, se analizan por triplicado 10 muestras en este mismo rango analítico por Atellica IM.

Para el análisis estadístico se utiliza el programa informático MedCalc versión 11.

**Resultados:** Los resultados de la intercambiabilidad se muestran en la siguiente tabla:

PASSING BABLOK		BLAND - ALTMAN (IC 95%) ATELLICA - CENTAUR
Y = 0,0485 ± 1,01X (donde Y = Centaur y X = Atellica)		- 0,03 (- 0,06 a 0)
IC 95% A: 0,02 – 0,07	IC 95% B: 0,93 – 1,08	

En el análisis de la diferencia de cada pareja de resultados frente al promedio de los mismos, solo un caso supera levemente la especificación deseable de error total por variación biológica según la *EFLM Biological Variation Database* (28,4%).

En cuanto a la reproducibilidad, ninguno de los 10 triplicados analizados supera la especificación deseable del coeficiente de variación por variación biológica según la *EFLM Biological Variation Database* (11,4%).

**Conclusión:** No existe diferencia entre las medias de ambas técnicas en el rango analítico estudiado y solo existe un leve error sistemático (en la regresión lineal, el IC 95% de A no contiene el valor 0) que no repercutiría en la interpretación clínica del resultado. Adicionalmente, el análisis de la diferencia de cada pareja de resultados frente al promedio de los mismos es bueno. Por todo ello, se acepta la intercambiabilidad entre ambas técnicas.

Por otro lado, se verifica que la reproducibilidad de la técnica es correcta en el rango analítico a estudio.

Una vez que se ha comprobado la validez de los resultados, el límite inferior de LH que se informa desde nuestro laboratorio pasa a ser 0,15 mUI/ml.

#### Bibliografía:

- Spaziani M *et al.* Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. *Molecular and cellular endocrinology*, 520, 2021, 111094.
- Atta I *et al.* Precocious puberty in children. *Journal of the College of Physicians and Surgeons*, 25-2, 2015, 124–128.
- Aarsand AK *et al.* The EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu/> [Consultado 12/05/2023].

440

### ESTUDIO DEL EFECTO MATRIZ EN PRUEBAS BIOQUÍMICAS EN LÍQUIDO PLEURAL EN ATELLICA SOLUTION

B. Moreno González, M. Díaz Ondina, B. Casado Pellejero, V. Marcos De La Iglesia, C. Andrés Ledesma, M.T. García Valero, L. Pérez García, A.I. García Sánchez.

Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

**Introducción:** La matriz de una muestra es el conjunto de todos los componentes que no sea el analito de interés. El efecto matriz produce interferencias en las respuestas de los equipos de medida causando desviaciones de los resultados esperados respecto al contenido de dicho analito en una muestra dada. El efecto matriz provoca un error sistemático proporcional, es decir, depende de la concentración del analito presente en la muestra. Las matrices de los líquidos biológicos que se emplean para realizar distintas determinaciones bioquímicas no están validadas por los proveedores de instrumentos, por lo que consideramos adecuado valorar si existe efecto matriz en dichas muestras.

**Objetivos:** Estudiar si existe interferencia por el efecto matriz en las determinaciones bioquímicas que se realizan en líquido pleural, cuya matriz no está validada por el fabricante de reactivos que tenemos en nuestro laboratorio (Atellica Solution® de Siemens). Las determinaciones estudiadas son glucosa, proteínas séricas, lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y colesterol.

**Material y método:** Se prepararon una serie de

diluciones con patrones del analito (diluciones del calibrador) para obtener 5 concentraciones conocidas diferentes de cada una de las determinaciones a estudio y se añadieron, con igual volumen, a un pool de plasmas de heparina de litio (muestra validada por el fabricante) y a un pool de líquidos pleurales. Se determinó la señal (absorbancia) de los patrones de las dos rectas de muestras procesadas en el equipo Atellica Solution® de nuestro laboratorio.

El estudio estadístico utilizado compara ambas muestras (heparina de litio y líquido pleural) mediante el método no paramétrico de regresión de Passing & Bablok, con el programa estadístico MedCalc®, versión 9.2.0.1.

**Resultados:** Los resultados de las pendientes de las dos rectas obtenidas se expresan en la siguiente tabla:

	Plasma heparina de litio		Líquido Pleural
	Pendiente	Intervalo de confianza 95%	Pendiente
Glucosa	0.188	0.158 – 0.228	0.167
Proteínas	5.333	3.600 – 9.071	4.688
LDH	0.099	0.024 – 0.198	0.091
Triglicéridos	0.144	0.086 – 0.252	0.121
Colesterol	0.017	0.007 – 0.019	0.017

**Conclusión:** Para todas las técnicas en las que se ha realizado el estudio de efecto matriz se observa un comportamiento similar entre ambas matrices, plasma de heparina de litio y líquido pleural, ya que la pendiente en líquido pleural de cada una de las determinaciones se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95% de la pendiente obtenido en plasma de heparina de litio, muestra que sí está validada por el fabricante. Por lo tanto, se considera que dicho tipo de muestra no se encuentra interferido por el efecto matriz y que las técnicas estudiadas son adecuadas para el fin previsto.

#### Bibliografía:

- Interferencias analíticas en Química Clínica II. María del Patrocinio Chueca, Roser Güell e Isabel Rojo. Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.
- Andersen J.E.T. The standard addition method revisited. Trends in Analytical Chemistry, Volume 89, April 2017, Pages 21-33. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.1013>

441

## ESTUDIO METABÓLICO DE LITIASIS RENAL. PREANALÍTICA DE ORINA DE 24 HORAS

N.L. Hernández Martínez, S. Martín Garrido, R. Jáñez Carrera, M.E. Calle Terrón, M.I. Jiménez Fernández, V. Boticario Calvo, T. Madero Jiménez, A. Irusta Gonzalo.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

**Introducción:** La litiasis renal es una patología urológica frecuente. A los pacientes clasificados de alto riesgo de formar litiasis se les debe realizar un estudio metabólico específico con análisis de orina de 24 horas que incluya las siguientes pruebas: diuresis, pH, sodio, creatinina, ácido úrico, calcio, oxalato, citrato y magnesio.

Clásicamente se ha recomendado que las muestras de orina de 24 horas para el estudio de calcio, fósforo, citrato

y magnesio sean tratadas en el laboratorio con Ácido Clorhídrico para obtener un pH inferior a 2. Dejarlo actuar mínimo una hora para redissolver posibles precipitados y tras homogeneización proceder a su cuantificación.

Esto supone que debe recibirse en el laboratorio el contenedor de orina de 24 horas en lugar de una alícuota.

**Objetivo:** Analizar si existen diferencias en los niveles de calcio, fósforo, citrato y magnesio en orinas acidificadas y sin acidificar.

**Material y método:** Se procesan de forma paralela una alícuota de la orina de 24 horas sin acidificar y otra acidificada (orina de 24 horas acidificada con 5 mL de Ácido Clorhídrico al 37% por cada litro de orina).

Se analizó en 34 muestras la concentración de calcio, fósforo y magnesio; y en 29 la concentración de citrato.

Todas las determinaciones se realizaron en los autoanalizadores Alinity c (Abbott Diagnostics).

Para ver si existen diferencias significativas se compararon ambos grupos utilizando la prueba de t de Student, con un nivel de significancia de 0,05 utilizando el programa STATA.

**Resultados:** Se obtienen los siguientes resultados:

		Media	Intervalo confianza 95%	Desviación estándar
<b>Calcio (mg/L)</b>	Sin acidificar	89,20	63,38 – 113,02	11,71
	Acidificado	88,48	60,03 – 111,94	11,53
<b>Fósforo (mg/L)</b>	Sin acidificar	380,68	319,83 – 441,53	29,91
	Acidificado	372,56	311,49 – 433,63	30,02
<b>Magnesio (mg/L)</b>	Sin acidificar	4,34	3,65 – 5,02	0,34
	Acidificado	4,73	3,77 – 5,69	0,47
<b>Citrato (mg/L)</b>	Sin acidificar	246,03	169,17 – 322,90	37,52
	Acidificado	250,07	170,85 – 329,28	38,67

	Diferencia medias	Intervalo confianza 95%	Grados de libertad	p
<b>Calcio</b>	0,72	-32,09 – 33,53	66	0,9651
<b>Fósforo</b>	8,12	-76,48 – 91,71	66	0,8487
<b>Magnesio</b>	-0,39	-1,55 – 0,77	66	0,5054
<b>Citrato</b>	-4,04	-111,98 – 103,91	56	0,9406

Se confirma la hipótesis nula (H<sub>0</sub>): no existen diferencias significativas en la medición de Calcio, Fósforo, Magnesio y Citrato entre la orina acidificada y sin acidificar (p > 0,05).

**Conclusión:** No es necesario acidificar las orinas de 24 horas, por lo que los centros de atención primaria pueden enviar una alícuota de orina en lugar del contenedor de 24 horas, facilitando de esa forma el transporte de muestras.

Además, no acidificar las orinas puede suponer un ahorro tanto de costes materiales como humanos.

#### Bibliografía:

- Moreno-Carbonell, V. Preanalítica de orina de 24 horas: qué hacemos y qué deberíamos hacer. Revista del laboratorio clínico. Volumen 9, edición 3, 2016, pág 115 - 123.

442

### ESTUDIO PARA LA DETECCIÓN DE INTERFERENCIA POR BIOTINA EN LA MEDICIÓN DE TIROXINA LIBRE

N. González Pereira, L.J. Morales Garcia, M.J. Perez Martinez.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

**Introducción:** Para la medición de tiroxina libre (T4L), existen analizadores que usan ensayos competitivos que presentan interferencias por biotina ya que utilizan el sistema biotina-estreptavidina y pueden sobreestimar los resultados.

El uso de ensayos que no presenten esta interferencia, así como el cálculo del ratio de los resultados obtenidos por ambas metodologías, pueden ser útiles para su detección.

**Objetivos:** Demostrar la interferencia por biotina en la medición de T4L mediante el analizador Dxl800 (Beckman Coulter®) (Método A).

Utilización del analizador LiaisonXL (Diasorin®) (Método B) para ayudar a la detección de dichas interferencias.

Establecer rangos de referencia del ratio T4L Método A/ T4L Método B.

**Materiales y métodos:** Se seleccionaron 10 voluntarios sanos a los que después de una extracción de suero basal en ayunas se les administró una única dosis de 180 mg de biotina.

Se realizaron extracciones seriadas y mediciones por duplicado de T4L, a las 2, 5, 24 y 48 horas, estas últimas también en ayunas.

En una segunda fase se ha realizado un estudio retrospectivo de 49 pacientes que no habían recibido suplementación con biotina, para determinar el rango de referencia del ratio T4L A/B.

Se utilizaron los analizadores Dxl800 (Beckman Coulter®) mediante ensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich y reacción del complejo estreptavidina-biotina y LIAISONXL (DiaSorin®) mediante espectrofotometría basado en el principio SPALT (técnica ligada a antígeno en fase sólida).

Para la estadística y manejo de datos se ha utilizado Excel, SPSS y MedCalc.

#### Resultados:

T4L	Variación respecto al basal (%)				VB T4L (EFLM)
	2-horas	5-horas	24-horas	48-horas	
Dxl800 (A)	277,8	61,2	18,8	10,2	7,8 (CI máx. 12,1)
Liaison (B)	4,41	6,82	4,23	-1,74	

En ambos analizadores y con una imprecisión similar se observa que en todas las horas de extracción la T4L medida por el método B no sufre una variación significativa en comparación con la T4L medida por el método A, que muestra una clara interferencia positiva por la biotina. La posible variación biológica en las mediciones del método A y las 48 horas del método B, no superan la variación biológica (VB) admisible descrita por la EFLM (*European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*).

En la segunda fase, se ha realizado un cálculo de puntuaciones típicas Z, en el que todo valor mayor a 2,5 se considera un outlier (N<80); con esto se han detectado 2

outliers, ambos se han excluido del estudio.

El rango de referencia obtenido para el ratio T4L A/B es de 0,64 a 0,91 (IC 95%), este ratio servirá para detectar las posibles interferencias por consumo de biotina en valores superiores al límite superior.

**Conclusiones:** En situaciones en las que se sospeche una interferencia por biotina y si se dispone de algún analizador que pueda confirmar la misma, es muy útil y beneficioso hacer uso de él, ya que puede evitar así pruebas innecesarias, diagnósticos ficticios y/o tratamientos inadecuados.

Al mismo tiempo la obtención de un rango de referencia del ratio T4L A/B es un dato importante y sumatorio a la hora de detectar la mencionada interferencia.

#### Bibliografía:

- Julien Favresse. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm, *Endocrine Reviews*, Volume 39, Issue 5, October 2018, Pages 830–850.
- Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzales-Lao E, Diaz-Garzon J, Jonker N, Simon M, Braga F, Perich C, Boned B, Marques-Garcia F, Carobene A, Aslan B, Sezer E, Bartlett WA, Sandberg S. The EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu/> [13 April. 2023]

443

### ESTUDIOS DE COMPARACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE APOA Y APOB POR DOS ANALIZADORES DISTINTOS

A. Guerra Martinuzzi, M.D.L.Á. Gómez García, M. Fernández Díaz, J.B. Ortolá Devesa.

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

**Introducción:** La determinación de apolipoproteínas en el Laboratorio Clínico se emplea para el diagnóstico diferencial de hiperlipidemias, establecer el riesgo cardiovascular y monitorizar la eficacia de tratamientos hipolipemiantes. Dentro de las apolipoproteínas más solicitadas en nuestro laboratorio se encuentran la apolipoproteína A1 (ApoA1) y la apolipoproteína B (ApoB).

A la hora de efectuar un cambio de método es fundamental evaluar las características analíticas de la nueva técnica, así como realizar un estudio de comparación para evaluar la intercambiabilidad de los resultados.

**Objetivos:** Evaluar la transferibilidad de resultados de ApoA1 y ApoB por dos métodos analíticos diferentes: inmunofelometría (Dimension Vista System) e inmunoturbidimetría (Atellica CH Analyzer), ambos de Siemens Healthcare Diagnostics.

**Material y métodos:** Se procesaron 45 muestras de suero de pacientes para la determinación de ApoA1 y ApoB, en 5 series analíticas, por ambos analizadores. Dichas muestras se seleccionaron para cubrir homogéneamente el intervalo de medición y que el 50% de los valores estuvieran fuera del intervalo de referencia, según las recomendaciones del CLSI EP09-A3.

El estudio estadístico se realizó siguiendo las recomendaciones de la AEBM y SEQC, comparando ambos métodos mediante el coeficiente de correlación r de Pearson, la regresión lineal de Passing-Bablok y el análisis

	LINEALIDAD		Especificaciones de calidad SEQC		
	Inmunonefelometría (Dimension Vista System)	Inmunoturbidimetría (Atellica CH Analyzer)	Error total (ET%)	Imprecisión (CV %)	Error máximo permitido (%)
					EMP(%)=ET(%) $\cdot$ 1,65xCV(%)
ApoA1	19-600mg/dL	15-200mg/dL	11,2	4,0	4,6
ApoB	26-400mg/dL	15-200mg/dL	11,5	3,7	5,39

(Comunicación 443)

	n	Coeficiente Correlación Pearson (r)	Regresión Passing-Bablok		Bland-Altman: Media de las diferencias (Error relativo,%) (IC95%)
			Ordenada Origen (IC95%): Error constante	Pendiente (IC95%): Error proporcional	
ApoA1	45	0,98	-4,67 (-12,28 a 4,18)	0,89 (0,82 a 0,94)	-14,54 (-8,5 a -20,6)
ApoB	45	0,99	-0,84 (-7,00 a 4,80)	0,95 (0,88 a 1,01)	-4,57 (6,2 a -15,4)

de diferencias de Bland-Altman, empleando el paquete estadístico RStudio® ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Se obtuvieron los siguientes resultados: ver tablas.

Los coeficientes de Pearson son próximos a uno ( $r > 0,98$ ), concluyendo una buena concordancia para ambos métodos. Del estudio de regresión, se evidencia un error sistemático proporcional para la ApoA1, al no contener el intervalo de confianza para la pendiente el valor uno. No existe error sistemático constante entre métodos para ambos parámetros al contener el valor cero sus respectivos intervalos de confianza.

En los gráficos de Bland-Altman se comprueba que la diferencia de medias no es significativa para la ApoB, con una distribución de los datos alrededor de la media. El error sistemático obtenido (4,57%) es inferior al error máximo permitido (5,39%) según las especificaciones de calidad, siendo intercambiables los resultados. Sin embargo, la diferencia de medias sí es significativa para la ApoA1 y su error sistemático (14,54%) supera las especificaciones de calidad (4,6%), concluyendo que ambos resultados no son intercambiables.

**Conclusión:** Los estudios de comparación confirmaron la intercambiabilidad de resultados para la ApoB, siendo factible el cambio de tecnología. Sin embargo, los resultados de ApoA1 no serían intercambiables, siendo imprescindible la comunicación con el clínico y la emisión de un comentario en los informes del cambio de método y los nuevos valores de referencia.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline – Third Edition. CLSI guideline EP09A3. 2013.
- Pineda D. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). 2013.
- Blanco A. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC). 2020.

#### 444

### EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE HORMONA DEL CRECIMIENTO: IMMULITE 200 HGH Y LIAISON HGH

M.T. Orgaz Morales, C.R. Mendoza Silva, L. Martin Nieto, C. Nieto Sanchez.

*Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.*

**Introducción:** La hormona del crecimiento (GH) es una hormona sintetizada en la hipófisis que juega un papel fundamental en el desarrollo óseo y estimula el crecimiento de prácticamente todos los tejidos. El análisis de GH en suero sirve para detectar déficit o exceso en su producción y para evaluar la función hipofisaria.

**Objetivo:** En nuestro laboratorio se va a proceder a la sustitución del método por el cual se determina la GH, por lo que este trabajo tiene como objetivo averiguar si el método nuevo y antiguo son intercambiables evaluando la concordancia en los resultados obtenidos.

**Material y método:** Se analizan 58 muestras de suero simultáneamente por el método actualmente en uso, Immulite 2000 hGH de Siemens® y el método nuevo, Liaison hGH de DiaSorin®. Ambos métodos son inmunoensayos de quimioluminiscencia trazables al 2º estándar internacional de la OMS NIBSC 98/574. Se excluyen 7 muestras al obtener resultados fuera del intervalo de medición en alguno de los métodos (6 muestras con resultado  $< 0,05$  ng/mL por los dos métodos y una muestra con resultado  $> 40$  ng/mL por el método Immulite 2000 hGH y 64,3 ng/mL por Liaison hGH).

Para el estudio de concordancia realizamos un análisis de regresión lineal con el coeficiente de correlación de Pearson, el test de linealidad de Cusum, y la regresión de Pasing-Bablok, un análisis de las diferencias con las gráficas de Bland-Altman y por último la determinación del coeficiente de concordancia de Lin.

El estudio estadístico se realiza mediante el paquete informático MedCalc-11.5.

**Resultados:** Análisis de regresión de Passing-Bablok:

$y = 0,00 + 0,85 x$	
Origen	0,00
95% CI	-0,01 – 0,01
Pendiente	0,85
95% CI	0,82 – 0,86
r de Pearson	0.998 (0.997-0.999)
Test Cusum	Sin desviación significativa de la linealidad ( $p > 0,05$ )

Como el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba de linealidad de Cusum establecen que la asociación entre las dos variables puede ser explicada mediante una relación lineal, se ha determinado mediante el método de regresión de Passing-Bablok la ecuación de la recta donde se evidencia que existe un error sistemático proporcional ya que el intervalo de la pendiente no incluye al 1.

Gráficos de diferencias de Bland-Altman:

Media de las diferencias en porcentaje: -17,6%

Desviación Estándar (DE): 7,9%

Intervalo Media  $\pm$  1,96DE: -2,8% – -32,4%

El error proporcional evidenciado en el análisis de regresión lineal concuerda con los gráficos de Bland-Altman, en donde al representar las diferencias entre métodos como porcentajes, el intervalo que incluye el 95% de los resultados (Media  $\pm$  1,96DE) no incluye el 0.

Coefficiente de Concordancia de Lin: 0,979 (0,972–0,985)

El coeficiente de concordancia evidencia una buena concordancia (incluido en el intervalo 0.95 – 0.99 que define una fuerza de acuerdo buena según la escala de McBride).

**Conclusiones:** A pesar de una buena concordancia en los resultados obtenidos por ambos métodos, la presencia de un sesgo sistemático proporcional hace que ambos inmunoensayos no sean intercambiables, por lo que en el momento de hacer el cambio de técnica en nuestro laboratorio habrá que adaptar los valores de referencia de la prueba al nuevo ensayo advirtiendo en el informe de laboratorio del cambio realizado.

#### Bibliografía:

- Bablok W, Passing H. Application of statistical procedures in analytical instrument testing. *J Automat Chem* 1985;7:74-9.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986, 327(8476), 307-310.
- McBride, G. B.. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's concordance correlation coefficient. NIWA Client Report: HAM 2005-062. Report to Ministry of Health.

#### 445

### EVALUACIÓN DE LA CORRELACIÓN DE DOS ANALIZADORES ARKRAY PARA LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA

R. Losa Rodríguez<sup>1</sup>, C. Gonzalez Calabaza<sup>1</sup>, N.E. Alonso Nieva<sup>1</sup>, C. Alonso Madrigal<sup>1</sup>, E. Navarro Navarro<sup>1</sup>, G. Rodríguez Pérez<sup>2</sup>, L. Mayán Santos<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal Santiago Apostol, Miranda de Ebro;

<sup>2</sup>Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero;

<sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

**Introducción:** Los criterios diagnósticos para la diabetes mellitus son glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, glucemia  $\geq 200$  mg/dL a las 2 horas tras una prueba de sobrecarga oral de glucosa o presencia de hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

La determinación de HbA1c refleja la concentración de la glucemia durante 2-3 meses, a lo largo de la vida media del hematíe. Su análisis en el laboratorio es útil no sólo como criterio diagnóstico, sino también para el seguimiento de la patología en la evaluación del cumplimiento del objetivo terapéutico y como predictor de complicaciones a largo plazo como retinopatía o nefropatía diabéticas.

**Objetivos:** Evaluar la correlación entre el analizador HA-8180V (Arkray®) con reactivos suministrados por Menarini, y el analizador HA-8190V (Arkray®) con reactivos suministrados por Arkray, para el análisis de HbA1c en sangre total y valorar la intercambiabilidad de resultados.

**Material y método:** Se seleccionaron aleatoriamente 42 muestras de sangre total con anticoagulante EDTA para la determinación cuantitativa de HbA1c mediante cromatografía HPLC. Se analizaron muestras con valores inferiores al límite de decisión clínica ( $< 6,5\%$ ,  $n=28$ ) y en rango patológico ( $> 6,5\%$ ,  $n=14$ ).

Se realizó la comparación de métodos con la regresión Passing-Bablok y el análisis de Bland-Altman, mediante el programa Analyse-it® para Microsoft Excel. Se consideraron valores estadísticamente significativos con  $p < 0,05$ .

#### Resultados:

RANGO (NGSP %)	CORRELACIÓN PASSING-BABLOK			BLAND-ALTMAN	
	ECUACIÓN	ORDENADA EN EL ORIGEN (IC95%)	PENDIENTE (IC95%)	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC95%
5,2-10,9	$y = 0,20 + 1,00x$	-0,20 a -0,15	1,00 a 1,00	-0,17	-0,19 a -0,14

El análisis de Passing-Bablok muestra la presencia de diferencias sistemáticas constantes (el IC95% de la ordenada en el origen no contiene el valor 0), mientras que no se observan diferencias proporcionales (el IC95% de la pendiente contiene el valor 1). La relación lineal entre las dos variables fue comprobada.

El método de Bland-Altman expone una diferencia de medias estadísticamente significativa, siendo los valores obtenidos con el equipo HA-8180V entre 0,19-0,14 más elevados que los conseguidos con el equipo HA-8190V.

**Conclusión:** De acuerdo con los análisis realizados, podemos afirmar que se detectaron diferencias sistemáticas constantes en las mediciones entre los dos autoanalizadores. Los resultados obtenidos con el nuevo equipo implantado en nuestro laboratorio son inferiores al equipo anterior, no siendo intercambiables desde el punto de vista estadístico.

El error sistemático que asumiríamos en el nivel de decisión clínica a partir de los valores de coeficiente de variación biológica intraindividual e interindividual de la base de datos de variación biológica de la EFLM (*European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) es 2,6%, siendo inferior al error sistemático mínimo calculado (2,73%). Además, cometeríamos un error total de 3,4%, cumpliendo las especificaciones mínimas de consenso de calidad analítica en España (7,7%) y de *National Glycated Hb Standardization Program* (NGSP) (6%). Por ello, consideramos las diferencias obtenidas con escasa significación clínica y aceptable para la implantación en nuestro laboratorio.

**Bibliografía:**

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
2. Prada de Medio E et al. Especificaciones mínimas de consenso de calidad analítica de España. Comparación con valores previos, preceptivos y de variabilidad analítica. Rev Med Lab 2020;1(3):93-107.
3. [Web] EFLM Biological Variation Database. Disponible en: <https://biologicalvariation.eu/>

446

**EVALUACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIÓN DE MASA DE CALCITONINA EN EL ANALIZADOR COBAS E-801 DE ROCHE®**

D. Carrasco-Gómez, A. Gisbert-Alonso, M.I. Sanz-Felisi, A. Padró-Miquel, P.J. Alía-Ramos, B. Fernández-Cidón.

*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** La determinación de la concentración de calcitonina en suero es útil para el diagnóstico y seguimiento de la hiperplasia de las células C del tiroides y del carcinoma medular del tiroides. Después del tratamiento la concentración plasmática de Calcitonina debe estar inhibida. El aumento de la secreción de esta hormona es signo de recidiva. Cuanto más sensible sea el método de medida, antes se podrá detectar una recaída.

Roche® presenta un reactivo para determinar la concentración de calcitonina en suero con un límite de cuantificación de 1pg/mL. Como recomienda la IFCC y se establece la norma ISO-15189, se deben verificar las características metrológicas de un reactivo previa implantación en el laboratorio clínico.

**Objetivos:** Realizar la evaluación metrológica del reactivo de calcitonina para el analizador cobas e-801 Roche®.

**Materiales y métodos:** La determinación de la concentración de calcitonina en suero se realizó en el analizador Cobas e-801 de Roche® con el reactivo del mismo fabricante usando un método inmunoquimioluminiscente.

Se evaluó la imprecisión interdiaria, intradiaria y se verificó el límite de cuantificación.

La evaluación de la imprecisión interdiaria se llevó a cabo procesando los controles (PCVaria 1 y 2) durante 27 días; y la intradiaria procesando 20 réplicas del material de control. Se calculó la desviación estándar(S), coeficiente de variación(CV) y error sistemático(ES), comprobando que no superase los requisitos establecidos por el Bundesärztekammer alemán (CV<22,3%).

Se evaluó el límite de cuantificación siguiendo el documento de la comisión de metrología y sistemas analíticos de la SEQC-ML(1). Se procesaron tres pools de muestra de concentraciones cercanas al límite de cuantificación reportado por el fabricante tres veces al día durante tres días. Se calculó el intervalo de aceptación establecido como el valor verídico  $\pm 15\%$  de este valor (calculado como la media de las mediciones de cada pool).

**Resultados:** Los resultados de la imprecisión interdiaria, intradiaria y error sistemático se muestran en la **Tabla 1**. Como se ve, no se superan los requisitos metrológicos.

**Tabla 1.** Resultados de la imprecisión interdiaria e intradiaria.

	Interdiaria		Intradiaria	
	PCV1	PCV2	PCV1	PCV2
<b>Media</b>	8,36	86,81	8,15	82,51
<b>S</b>	0,18	1,50	0,28	3,15
<b>CV(%)</b>	2,16	1,73	3,48	3,82
<b>ES(%)</b>	-3,13	-7,04	-5,59	-11,65

CV: coeficiente de variación, S: desviación estándar, ES: error sistemático.

Respecto a la verificación del límite de cuantificación, los resultados se muestran en la tabla2, se observa que todas las réplicas se encuentran dentro del intervalo.

**Tabla 2.** Resultados de la verificación del límite de cuantificación.

Pool de muestras	Valor verídico (ng/L)	Intervalo de aceptación(ng/L)	Resultados (ng/L)	¿Están los valores dentro del intervalo de aceptación?
P1	2,255	1,91-2,59	2,24	SI
			2,24	
			2,23	
			2,24	
			2,39	
			2,19	
			2,28	
			2,22	
P2	1,195	1,02-1,37	1,23	SI
			1,24	
			1,27	
			1,19	
			1,17	
			1,22	
			1,23	
			1,17	
P3	0,8855	0,75-1,02	1,23	SI
			1,24	
			1,27	
			1,19	
			1,17	
			1,22	
			1,23	
			1,17	
1,19				

**Conclusiones:** El reactivo de Roche® presenta unas adecuadas características metrológicas.

Se han verificado las características metrológicas del reactivo de Roche para la determinación sérica de calcitonina. Los valores de imprecisión cumplen los requisitos establecidos y se ha comprobado que el límite de cuantificación es 1pg/mL.

**Bibliografía:**

1. SEQC-ML. (2012). Estimación del límite de cuantificación de un procedimiento de medida. Barcelona: Sociedad Española de Química Clínica - Medicina de Laboratorio.

447

### EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE LA CALPROTECTINA CIRCULANTE EN TUBO DE PLASMA EDTA PARA DIFERENTES TIEMPOS DE CENTRIFUGACIÓN POST-EXTRACCIÓN

M. Piqueras Rodriguez, R. Alonso Díaz, J. Tortosa Carreres, Ó. Fuster Lluch, A. Martínez Cerezuela, R. Méndez Ocaña, A.M. Latorre Campos, R. Menéndez Villanueva.

*Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

**Introducción:** La calprotectina es un heterodímero, formado por las proteínas S100A8 y S100A9, perteneciente a la familia de proteínas S100 fijadoras de calcio y secretado de forma mayoritaria por los neutrófilos. Una vez liberada actúa como un ligando endógeno de diferentes proteínas de superficie actuando como regulador de la respuesta inmunitaria<sup>1</sup>.

La determinación de calprotectina fecal está universalmente aceptada para el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales, tanto en diagnóstico como en seguimiento. Sin embargo, la determinación de calprotectina circulante ha empezado a cobrar importancia recientemente, relacionándose su concentración plasmática con la presencia de inflamación en patologías como la artritis reumatoide. Sin embargo, pese a que parece ser un buen biomarcador de inflamación, se han descrito variaciones en los resultados derivadas de las condiciones preanalíticas, como los tiempos desde la extracción y hasta la centrifugación o el tipo de tubo utilizado para dicha extracción<sup>2,3</sup>.

**Objetivos:** Estudiar la estabilidad de la calprotectina circulante a diferentes tiempos de centrifugación tras la extracción en tubos de plasma EDTA.

**Materiales y métodos:** Se determinó la calprotectina circulante en muestras de controles sanos extraídas en tubos de plasma EDTA (BD Vacutainer® K<sub>2</sub>EDTA) y centrifugadas a diferentes tiempos desde la extracción: tiempo 0h, tiempo 12h, tiempo 18h y tiempo 24h.

Hasta su centrifugación las muestras permanecieron refrigeradas (2-5°C) y tras la centrifugación se realizó alícuota del sobrenadante y se congeló a -80°C hasta su determinación. Las alícuotas de los diferentes tiempos se descongelaron de forma simultánea y seguidamente se realizó la determinación en el equipo BIO-FLASH con el reactivo QUANTA Flash® Circulating Calprotectin (Inova Diagnostics, Werfen). El estudio estadístico de los resultados se realizó mediante comparación por pares utilizando la prueba de rango con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad en el programa R statistics con el fin de establecer si había diferencias entre los diferentes tiempos de centrifugación tras la extracción.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 11 muestras en el estudio. El análisis estadístico realizado mostró que no había diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tiempos de centrifugación ensayados (Tabla 1).

Tamaño muestral n=11	T=0h	T=12h	T=18h	T=24h
Media (µg/ml)	0.39	0.43	0.42	0.42
Mediana (µg/ml)	0.38	0.42	0.40	0.41
% de variación frente a la media para t=0h		10%	7%	7%
Valor p (Wilcoxon)		0.064	0.376	0.141

**Tabla 1.** Representación de valores estadísticos obtenidos para los diferentes tiempos de centrifugación ensayados post-extracción.

**Conclusión:** Para las condiciones ensayadas la calprotectina circulante se mantuvo estable en plasma EDTA a los diferentes tiempos de centrifugación tras la extracción ensayados (t=0h, t=12h, t=18h y t=24h). Los resultados obtenidos complementan la limitada evidencia disponible acerca de la influencia de los factores preanalíticos en la estabilidad de la calprotectina circulante y difiere de resultados publicados previamente en los que se muestra estabilidad en tubo de EDTA retrasando la centrifugación hasta 6 horas post-extracción, pero no para 12 o 24 horas posteriores a la extracción.

La discordancia con las publicaciones previas puede deberse a las condiciones de conservación de las muestras previas a la centrifugación, refrigeradas en el presente estudio.

**Bibliografía:**

- Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(8):859-873. doi:10.1177/1535370216681551
- Wang Q, Chen W, Lin J. The Role of Calprotectin in Rheumatoid Arthritis. *J Transl Int Med*. 2019 Dec 31;7(4):126-131. doi: 10.2478/jtim-2019-0026. PMID: 32010597; PMCID: PMC6985918.
- Mylemans M, Nevejan L, Van Den Brems S, Stubbe M, Cruyssen BV, Moulakakis C, Berthold H, Konrad C, Bossuyt X, Van Hoovels L. Circulating calprotectin as biomarker in neutrophil-related inflammation: Pre-analytical recommendations and reference values according to sample type. *Clin Chim Acta*. 2021 Jun;517:149-155. doi: 10.1016/j.cca.2021.02.022. Epub 2021 Mar 6. PMID: 3368969

448

### EVALUACIÓN DE LA IDONEIDAD DE LA TIRA DE ORINA COMO MÉTODO DE CRIBADO DE MICROALBUMINURIA

Á. Collado Pérez, A. Belarra Crespo, S. García Muñoz, A. Martínez De Prado, I. Benito Lorenzo, J. Uriarte Carpio, M. Arrieta Elorza, F.J. Aguayo Gredilla.

*Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.*

**Introducción:** La enfermedad renal crónica (ERC) representa un importante problema de salud a nivel mundial. Se estima que afecta a un 10% de la población española y su prevalencia va en aumento debido a un envejecimiento general de la población. A ella se le asocian numerosas complicaciones, así como un elevado gasto sanitario. Debido a su debut insidioso, la ERC puede pasar inadvertida en sus fases más tempranas. Por lo tanto, una detección precoz



permite poner en marcha medidas que ayuden a mitigar el progreso de la enfermedad.

El desarrollo de herramientas que permitan un cribado masivo de ERC en la población general es de gran importancia. A este respecto, la presencia de albúmina en orina ha demostrado ser un marcador sensible y eficaz para la detección de ERC. De esta manera, en orina espontánea, un cociente albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g-creatinina mantenido durante al menos tres meses sería indicativo de lesión renal.

Para ofrecer un cribado barato, eficaz y aplicable a la población general, distintos laboratorios han incorporado la estimación semicuantitativa de albúmina y creatinina a su tira de urianálisis.

**Objetivos:** Evaluar el rendimiento del CLINITEK NOVUS Pro 12 como método de cribado para la detección de albúmina y creatinina en orina, comparándolo con la determinación en un autoanalizador Cobas 6000 como método de referencia.

**Material y Métodos:** Se procesaron 1.006 muestras por ambos métodos para obtener el cociente albúmina/creatinina de cada una de ellas. Se rechazaron 24 muestras por alarmas de dilución.

Se analizaron las tiras mediante el equipo CLINITEK NOVUS Pro 12 (Siemens) por espectrofotometría de reflectancia. La determinación en el autoanalizador Cobas-6000 se realizó mediante inmunoturbidimetría (albúmina) y colorimetría (creatinina) utilizando los reactivos convencionales del equipo (Roche).

Las muestras se clasificaron en función del cociente albúmina/creatinina medido en el Cobas-6000, como "sanos" ( $< 30$  mg/g-crea) y "enfermos" ( $\geq 30$  mg/g-crea). Se consideraron "Positivas" las tiras con  $\geq 30$  mg/g-crea y "Negativas" las  $< 30$  mg/g-crea. Se calcularon sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud diagnóstica para el método evaluado.

Además, se calculó el porcentaje de pruebas inmunoturbidimétricas que se ahorrarían teniendo en cuenta que los resultados negativos ya no se analizarían por el método de referencia.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

	Positivos	Negativos
Sanos	158	494
Enfermos	305	25

**Tabla 1.**

Los cálculos de rendimiento diagnóstico se muestran en la tabla 2.

S	92,42
E	75,77
VPP	65,87
VPN	95,18
Exactitud	81,36

**Tabla 2.**

Se calcula que para nuestra población muestral se ahorraría un 51% de pruebas inmunoturbidimétricas.

**Conclusiones:** A pesar de presentar una especificidad y exactitud no muy elevadas (75.77% y 81.36% respectivamente), esto carece de relevancia clínica ya

que todos los positivos se deben confirmar mediante el Cobas-6000. Por otro lado, su sensibilidad y VPN superiores al 90% respaldan el uso de este método como herramienta de cribado. Asimismo, su bajo coste ligado a su rapidez y facilidad de uso permite su utilización en un gran número de muestras al tiempo que se consigue un ahorro de costes.

#### **Bibliografía:**

1. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 1 de mayo de 2022;42(3):233-64.
2. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther*. enero de 2021;38(1):180-200.

#### **449**

### **EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS DE HE4 E ÍNDICE ROMA ENTRE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS**

B. Escuer Jiménez, M.N. Nan, À. Casas Capdevila, X. López Sánchez, I. Bosch Petit, P. González Merino, R. Escudero Rodríguez.

*Consorci Hospitalari de Vic, Vic.*

**Introducción:** El índice ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), calculado a partir de los marcadores tumorales HE4 (Human Epididymis protein 4) y CA125, tiene mayor capacidad diagnóstica de cáncer epitelial de ovario que los marcadores considerados aisladamente. A raíz de la internalización de la prueba en nuestro laboratorio nos planteamos incluir ROMA en el informe analítico, puesto que al medir las concentraciones de CA125 y HE4 por plataformas analíticas diferentes no se estaba informando.

**Objetivo:** Estudiar la intercambiabilidad de resultados de HE4 y ROMA entre dos métodos analíticos.

**Material y método:** Se incluyeron 40 pacientes en estudio de masas ováricas de las cuales 14 fueron premenopáusicas y 26 postmenopáusicas. Se midieron las concentraciones de CA125 en suero por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Elecsys CA125 II, Roche Cobas® e801). Las concentraciones de HE4 se determinaron por inmunoensayo de quimioluminiscencia en la plataforma ARCHITECT® de Abbot (ARCHITECT HE4) y por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en la plataforma Roche Cobas® e801 (Elecsys HE4).

**Resultados:** La representación del Bland-Altman para HE4 mostró una sobreestimación del método de Roche Cobas®, con una buena correlación a concentraciones bajas del biomarcador y un aumento de la dispersión a concentraciones altas. Se demostró correlación entre ambos métodos para la determinación de HE4 ( $r$  Pearson=0,980,  $p < 0,0001$ ), pero no fueron intercambiables (Regresión de Passing Bablok;  $y = -8,872247$ .

$0,883107x$ ) y la pendiente  $< 1$  mostró sobreestimación de las concentraciones por el método Roche Cobas®.

También se demostró correlación en la determinación del índice ROMA ( $r$  Pearson=0,950, IC95= 0,907 a 0,973,

$p < 0,0001$ ), pero tampoco fueron intercambiables (Regresión de Passing Bablok;  $y = -2,692308 + 0,923077x$ ) y la pendiente  $< 1$  mostró sobreestimación del índice ROMA calculado a partir de los resultados determinados por la plataforma Roche Cobas®.

Al estimar el riesgo a partir del índice ROMA, el uso de los puntos de corte recomendados por ambos fabricantes coincidieron en un 95% (38/40) (Tabla 1 y Tabla 2). Hubo discrepancia en dos pacientes pre-menopáusicas en las que por ARCHITECT® se consideraron de alto riesgo y por Roche Cobas® de bajo riesgo (Tabla 1), siendo el cáncer de ovario descartado en ambas por ecografía. El coeficiente kappa de Cohen fue de 0,83, lo que indica una buena concordancia entre ambos algoritmos.

Tabla 1. Clasificación del riesgo de padecer cáncer epitelial de ovario para mujeres pre-menopáusicas.

Mujeres pre-menopáusicas		Cobas® e801	
ARCHITECT®		Alto riesgo (ROMA $\geq 11.4\%$ )	Bajo riesgo (ROMA $< 11.4\%$ )
	Alto riesgo (ROMA $\geq 7.4\%$ )	5	0
	Bajo riesgo (ROMA $< 7.4\%$ )	2	7

Tabla 2. Clasificación del riesgo de padecer cáncer epitelial de ovario para mujeres post-menopáusicas

Mujeres post-menopáusicas		Cobas® e801	
ARCHITECT®		Alto riesgo (ROMA $\geq 29.9\%$ )	Bajo riesgo (ROMA $< 29.9\%$ )
	Alto riesgo (ROMA $\geq 25.3\%$ )	5	0
	Bajo riesgo (ROMA $< 25.3\%$ )	0	21

**Conclusiones:** Las concentraciones de HE4 medidas por los diferentes métodos se correlacionaron, pero no fueron intercambiables, lo que recalca la importancia de advertir del cambio de metodología en el informe analítico.

La clasificación de las pacientes utilizando el índice ROMA con los biomarcadores medidos por la misma o diferentes plataformas analíticas tuvo una buena concordancia en la clasificación del riesgo.

#### Bibliografía:

- Moore RG et al, Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol.* 2011; 118:280-288.
- Ngu SF et al, Diagnostic Performance of Risk of Malignancy Algorithm (ROMA), Risk of Malignancy Index (RMI) and Expert Ultrasound Assessment in a Pelvic Mass Classified as Inconclusive by International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) Simple Rules. *Cancers* 2022; 14:810.

## 450

### EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DEL COBRE INTERCAMBIABLE PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

N. Padilla Apuntate, C. García Carro, C.G. Puerto Cabeza, E. Criado Álamo, E. García González.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre, que provoca principalmente manifestaciones hepáticas y neuropsiquiátricas que empeoran con el retraso del tratamiento. Hoy en día no se dispone de una prueba bioquímica rápida, sencilla y fiable que permita un diagnóstico inequívoco de la EW, teniendo que recurrir en numerosas ocasiones a la biopsia hepática. Recientes estudios postulan la determinación de cobre intercambiable ( $Cu_{Exch}$ ), cobre sérico no unido a ceruloplasmina, como una nueva posible herramienta diagnóstica, ya que en teoría debe encontrarse elevado en el suero de los pacientes con esta enfermedad. El resultado se expresa como porcentaje del total de la concentración sérica de cobre.  $REC(\%) = Cu_{Exch} / Cu_{total}$

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de la determinación de  $Cu_{Exch}$  y de su cálculo.

**Material y métodos:** El cobre sérico total se cuantificó mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS NexION® 2000, Perkin Elmer). El protocolo utilizado para la determinación de  $Cu_{Exch}$  parte del procedimiento propuesto por El Balkhi et al. DOI: 10.1007/s00216-009-2809-6<sup>(2)</sup>.

**Resultados:** Se analizaron 21 muestras de suero de 3 grupos de pacientes:

- 7 pacientes con EW.
  - 6 pacientes sin sospecha de EW que presentaron cobre y ceruloplasminas similares a los pacientes con EW (desnutrición severa, hepatopatía, cirrosis hepática, Alzheimer).
  - 8 pacientes control con valores de cobre y ceruloplasmina normales: pacientes control.
- Los REC(%) medios obtenidos fueron:
- 28,95% para los pacientes con EW, con un valor máximo de 58,8 y un mínimo de 15,2%.
  - 8,49% para los pacientes sospecha, con un valor máximo de 12,5 y un mínimo de 1,56%.
  - 5,46% para los pacientes control, con un valor máximo de 7,8 y un mínimo de 2%.

Se realizó el test estadístico Kruskal Wallis para comprobar si existen diferencias significativas entre las medias de los 3 grupos, con un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ .

Pacientes con EW y pacientes sospecha  $p = 0,01205 < 0,05$ .  
Pacientes con EW y pacientes control  $p = 0,0002174 < 0,05$ .  
Pacientes control y pacientes sospecha  $p = 0,3384 > 0,05$ .

**Conclusión:** Los pacientes con EW resultaron tener un valor medio de REC(%) significativamente diferente al de los otros dos grupos. Los pacientes sospecha y los pacientes control resultaron entre ellos un valor medio de REC(%) sin diferencias estadísticamente significativas. La determinación del  $Cu_{Exch}$  y el cálculo del REC(%), todavía están en investigación, los valores que se sugiere la escasa bibliografía como punto de corte para un diagnóstico de EW es un  $REC(\%) > 15-19\%$ . La determinación del  $Cu_{Exch}$  conlleva un largo proceso lo que incluye variabilidad en el método, por lo que sería conveniente que cada laboratorio calculase

su propio punto de corte. La determinación del  $Cu_{Exch}$  y el cálculo del REC(%) parece ser un buen marcador diagnóstico para la EW. Además, también podría ser útil en la población pediátrica, ya que los biomarcadores actuales; cobre total y ceruloplasmina no pueden utilizarse para discriminar la enfermedad. Es necesarios ampliar el estudio para terminar de evaluar la utilidad de este marcador, especialmente por el bajo número de muestras.

#### Bibliografía:

1. Martínez-Morillo, E. "Actualización en el diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 3, no. 2, 2022, pp. 114-125.
2. El Balkhi S. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem.* 2009 Jul;394(5):1477-84. doi: 10.1007/s00216-009-2809-6. Epub 2009 May 7. PMID: 19421744.

451

### EVALUACIÓN DE LAS PRESTACIONES ANALÍTICAS DE UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

M. Crespo Hernandez, C.M. Reillo Sanchez, T. Contreras Sanfeliciano, E. Martinez Morillo.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**Introducción:** La infección por *Helicobacter pylori* contribuye al desarrollo de patología gastrointestinal, siendo su identificación clínicamente relevante en el diagnóstico diferencial de la dispepsia o ante la sospecha de gastritis o úlcera gastroduodenal.

Los métodos disponibles para su detección pueden ser directos o indirectos, basándose los últimos en la detección de alguna característica de la bacteria, como la prueba del aliento *UBTest 100 mg*. Este test se usa tanto para el diagnóstico inicial de la infección como para la confirmación de su erradicación tras el tratamiento, aprovechando la actividad ureasa de *Helicobacter pylori*, que hidroliza la urea marcada con  $^{13}C$  previamente ingerida por el paciente. Si la bacteria está presente en el estómago, la urea es transformada en  $^{13}CO_2$  y  $NH_3$ , difundiendo el  $^{13}CO_2$  a la sangre, de donde es transportado a los pulmones y exhalado con el aire espirado. El cociente  $^{13}C/^{12}C$  aumenta significativamente en la muestra de aliento y puede ser medido por espectrofotometría de infrarrojos o espectrometría de masas (método de referencia). El enriquecimiento en  $^{13}C$  se expresa como la diferencia absoluta en el cociente  $^{13}C/^{12}C$  entre una muestra basal y 20 minutos después de la administración ( $\Delta^{13}CO_2$  [‰]).

Este método presenta una sensibilidad y especificidad diagnósticas de aproximadamente un 98%, para un valor de  $\Delta^{13}CO_2 \geq 2,5$ ‰.

Por otro lado, la norma ISO\_15189:2023 indica que el laboratorio debe disponer de procedimientos para verificar los métodos de análisis y para establecer la comparabilidad de los resultados.

**Objetivo:** Evaluar un procedimiento analítico para identificar la presencia en el estómago de la bacteria *Helicobacter pylori*.

**Material y Método:** Nuestro laboratorio utiliza el equipo

de espectrofotometría de infrarrojos POconePLUS™ (Otsuka Electronics), contando con dos instrumentos de este modelo.

En este estudio se evaluaron las siguientes características analíticas: reproducibilidad (media±DE), precisión (CV), veracidad (sesgo), error total (ET) y comparabilidad de resultados entre equipos. Para ello, se analizaron los resultados de precisión (10 medidas consecutivas) obtenidos en aire espirado sin tratamiento ( $\Delta^{13}CO_2=0.0$ ‰) y realizados mensualmente entre marzo\_2022 y febrero\_2023 (n=12). También se analizaron los resultados para un gas estándar con un valor teórico de  $\Delta^{13}CO_2=13,3$ ‰ (determinado por espectrometría de masas), obtenidos semanalmente entre el 3/11/2022 y 22/02/2023 (n=17). Para el estudio comparativo se utilizaron los resultados (n=48) obtenidos entre el 10/03/2022 y 5/07/2022.

El análisis de los datos fue realizado con MedCalc®, mediante regresión de Passing-Bablok y análisis gráfico de Bland-Altman.

**Resultados:** Los resultados obtenidos fueron:

	Equipo_1	Equipo_2
<b>Reproducibilidad</b> (muestra negativa)	0,1±0,1‰	0,0±0,1‰
<b>Reproducibilidad</b> (muestra positiva)	13,2±0,4‰	12,9±0,2‰
<b>CV</b>	2,8%	1,5%
<b>Sesgo</b>	-1,1%	-3,3%
<b>ET</b>	5,7%	5,8%

El estudio de comparación se realizó con resultados entre un 0,9 y un 131‰. La recta de regresión ( $r = 0,996$ ) obtenida fue:

Equipo\_1 = 0,0909 (IC<sub>95%</sub>: -0,0218 a 0,136) + 1,032 (IC<sub>95%</sub>: 1,028 a 1,036) x Equipo\_2

Se observaron diferencias sistemáticas proporcionales (4,1% mayores, en promedio, en el Equipo\_1).

**Conclusión:** El método evaluado presenta un rendimiento diagnóstico aceptable (con un ET<6%) y la diferencia entre equipos, aunque estadísticamente significativa, es clínicamente poco relevante, ya que representa únicamente un 0,1‰ en la zona de decisión clínica.

#### Bibliografía:

- UNE-EN ISO 15189: 2022. Laboratorios clínicos: Requisitos para la calidad y la competencia.

452

### EVALUACIÓN DE LAS TIRAS LABUSTICKS 14F EN EL ANALIZADOR UNAMAX (MENARINI) PARA LA DETECCIÓN DE ALBUMINURIA Y PROTEINURIA

E. Martínez-Gutiérrez, G. Verdú, H. Castellà, V. Ortiz, R. Montero, M. Salgado.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** La evaluación de biomarcadores para la detección temprana de disfunción renal se ha convertido en un aspecto fundamental en el diagnóstico y manejo de enfermedades renales. El cociente albúmina/creatinina en orina (CACo) ha demostrado ser un indicador sensible y específico de daño renal. En grados avanzados de albuminuria, el cociente proteínas/creatinina (CPCo) ofrece

una mejor aproximación sobre la proteinuria del paciente. Las tiras reactivas de orina que incluyen la determinación de albúmina y creatinina pueden ser útiles para un cribado rápido y sencillo en la detección de albuminuria y proteinuria.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es evaluar el uso de las tiras reactivas de orina LabUSTicks 14F en el analizador UNAMAX (Menarini) como cribado para la detección de albuminuria y proteinuria en orina comparando los resultados con la determinación cuantitativa de estos parámetros en el analizador Atellica Solution (SiemensHealthineers).

**Materiales y métodos:** Se analizaron 94 muestras de orinas recientes para la determinación de albúmina, proteínas y creatinina por ambos analizadores. Atellica Solution utiliza espectroscopía UV/Visible para la cuantificación de creatinina e inmunoturbidimetría para la albúmina y proteínas. El analizador UNAMAX mide concentraciones de manera semicuantitativa por reflectancia. Se consideró albuminuria de significación clínica cuando CACo  $\geq$  30 mg/g y proteinuria cuando CPCo  $\geq$  150 mg/g (1). El valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), la sensibilidad y especificidad se calcularon tomando como referencia los resultados obtenidos por Atellica Solution.

**Resultados:** Los resultados obtenidos para CACo y CPCo se muestran en las siguientes tablas:

		Atellica	
		CACo <30 mg/g	CACo $\geq$ 30 mg/g
UNAMAX	CACo <30 mg/g	46	3
	CACo $\geq$ 30 mg/g	12	33

Tabla 1. Resultados obtenidos por ambos analizadores del CACo en mg/g.

	%
<b>Sensibilidad</b>	91,7
<b>Especificidad</b>	79,3
<b>VPN</b>	93,9
<b>VPP</b>	73,3

Tabla 2. Indicadores en % obtenidos del CACo.

		Atellica	
		CPCo<150-mg/g	CPCo $\geq$ 150 mg/g
UNAMAX	CPCo<150-mg/g	50	10
	CPCo $\geq$ 150 mg/g	0	34

Tabla 3. Resultados obtenidos por ambos analizadores del CPCo en mg/g.

	%
<b>Sensibilidad</b>	83,3
<b>Especificidad</b>	100
<b>VPN</b>	77,27
<b>VPP</b>	100

Tabla 4. Indicadores en % obtenidos del CPCo.

Se obtuvieron 10 falsos negativos para pacientes con CPCo >150 mg/g. Éstos presentaban un promedio de la relación proteína/albumina de 18. Dicha relación era de 4 en los verdaderos positivos.

**Conclusiones:** El VPN (94%) y la sensibilidad (92%) del CACo obtenido por las tiras reactivas LabUSTicks 14F

en el analizador UNAMAX, indican la posibilidad de utilizar este método para el cribado de pacientes con albuminuria, identificando aquellos que requieran un análisis cuantitativo. El CPCo tiene un excelente rendimiento para la detección de verdaderos negativos, no obstante, el VPN y la sensibilidad obtenidos fueron de 77% y 83%, respectivamente. Atendiendo a la relación proteína/albumina los resultados coinciden con la información aportada por el fabricante, ya que la principal proteína detectada por las tiras reactivas es albúmina. Esto hace que el uso del CPCo obtenido por las tiras sea especialmente útil en el cribado de casos de proteinuria de origen glomerular que presentan albúmina elevada, no así en proteinurias de origen tubular.

#### Bibliografía:

1. Manuel Gorostidi et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. (2014). Nefrología, 34(3), 302-316.

## 453

### EVALUACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA PARA LA BILIRRUBINA DIRECTA TRAS UN CAMBIO DE PLATAFORMA TECNOLÓGICA

S. Garriga Edo, L. Conesa Milian, G. González Silva, C. Sanz Gea, P. Gabriel Medina, A.E. García Fernández, Y. Villena Ortiz, A. Blanco Grau.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Introducción:** A lo largo del año 2021 en nuestro laboratorio de bioquímica se llevó a cabo una renovación tecnológica que supuso el cambio de Beckman Coulter® (BC) a Atellica Siemens® (AS). Se realizó una comparativa entre ambas plataformas y se examinaron diferentes magnitudes biológicas siguiendo la guía del CLSI EP9-A21. En concreto, los resultados obtenidos para la bilirrubina directa no fueron intercambiables, mostrando diferencias significativas proporcionales. Por ello, se decidió adoptar los valores de referencia (VR) recomendados por el fabricante (0,00-5,13  $\mu$ mol/L) y, posteriormente, proceder a su evaluación.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue verificar si los VR definidos para la bilirrubina directa se ajustaban a nuestra población y, en caso necesario, calcular nuevos VR.

**Material y Método:** Para evaluar los VR adoptados, se estudió, en primer lugar, la calidad de los datos en cuanto a estabilidad analítica mediante medias móviles y, en segundo lugar, el porcentaje de resultados patológicos obtenidos (*flagging rates*). La base de datos seleccionada incluyó resultados comprendidos entre Junio y Octubre de 2021 (BC) y 2022 (AS). Se consideraron aquellas peticiones de pacientes mayores de 18 años procedentes de atención primaria, excluyéndose las que presentaran hemólisis, ictericia o turbidez. Las medias móviles se calcularon por grupos de 50 resultados seleccionados aleatoriamente y se compararon visualmente. Los *flagging rates* se calcularon como el porcentaje de resultados patológicos y se compararon mediante el test Chi-cuadrado.

Para calcular los nuevos VR, se seleccionaron 120 individuos sanos entre 18 y 65 años para cada sexo. Se aplicó la transformación logarítmica para normalización de los datos, los *outliers* se detectaron mediante el test de Tukey y los VR se calcularon como media  $\pm$  2SD. Finalmente, estos se compararon con los que estaban en uso calculando la

razón de sesgos (*bias ratio*) de acuerdo a lo recomendado por la IFCC C-RIDL.

**Resultados:** El tamaño muestral incluyó 8972 resultados del año 2021 y 10876 resultados de 2022. Las medias móviles evidenciaron homogeneidad a lo largo de los dos periodos estudiados. Respecto a los *flagging rates*, se observó un aumento significativo del primer año al segundo, tanto en varones (de 11,40% a 20,52%) como en mujeres (de 4,26% a 7,41%), ( $p < 0.0001$ ).

Los histogramas mostraron una distribución de los datos diferente dependiente del sexo, por lo que se procedió al cálculo de los nuevos VR para la bilirrubina directa considerando dicha partición: 0,00-5,13  $\mu\text{mol/L}$  para mujeres y 0,00-7,01  $\mu\text{mol/L}$  para varones. Estos VR presentaron una razón de sesgos significativa respecto a los VR originalmente adoptados.

**Conclusión:** Se concluye que los VR recomendados por el fabricante no se ajustan adecuadamente a nuestra población de referencia y, por ello, se han calculado nuevos VR separados por sexo.

#### Bibliografía:

- Appold K. Determining laboratory reference intervals: CLSI guideline makes the task manageable. *Laboratory Medicine*, 40(2), 2009, 75-76.
- Ozarda Y. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: Practical challenges and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(1), 2018, 30-37.

## 454

### EVALUACIÓN DE NUEVA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO

A. Moyano Martínez, M. Pierna Álvarez, N. Villar Mallo, M.J. Aldegunde Rodríguez, V. Benito García, C.M. Reillo Sanchez, I. Lorenzo Romo, D. Cembrero Fuciños.

*Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.*

**Introducción:** Los folatos son compuestos de ácido pteroilglutámico (APG), que funcionan como coenzimas en las reacciones metabólicas que implican la transferencia de unidades únicas de carbono de un donante a un compuesto destinatario.

El folato, junto a la vitamina B12, es esencial para la síntesis de ADN, necesaria para la maduración normal los hematíes. Puesto que la deficiencia de folato y vitamina B12 puede provocar anemia macrocítica, el tratamiento adecuado depende del diagnóstico diferencial de la deficiencia. En este sentido, la medición de folato en suero proporciona un índice temprano del estado de folato, aunque es la determinación de folato intraeritrocitario la que refleja más fielmente las reservas de los tejidos.

**Objetivos:** El presente trabajo trata de evaluar la concordancia e intercambiabilidad entre dos reactivos para la determinación de folato con la misma metodología, pero con distintas curvas de calibración: una genérica para folato en suero e intraeritrocitario y una específica para suero.

**Material y métodos:** Se recogieron un total de 133 muestras de suero de pacientes. Se realizó la determinación de ácido fólico en el sistema automatizado Atellica Solution IM empleando inicialmente el reactivo Fol IM con una única curva de calibración para suero/intraeritrocitario (Fol), y posteriormente el reactivo Fol IM con curva de calibración

específica para suero (FolSerum). En ambos casos, la metodología fue la misma: inmunoensayo competitivo asociado a quimioluminiscencia directa que emplea folato marcado con éster de acridinio.

Para el análisis estadístico de los datos se siguieron las recomendaciones de la SEQC-ML, comparando ambas metodologías utilizando la regresión lineal de Passing-Bablok y el análisis de Bland Altman.

#### Resultados:

Folato (Curva calibración General vs. Específica suero)		
Bland-Altman	Media de las diferencias (IC 95%)	
	1.0090 (0.7001 a 1.3179)	
Passing Bablok	Ordenada en el origen (IC 95%)	0.9848 (0.5061 a 1.3104)
	Pendiente B (IC 95%)	0.9851 (0.9280 a 1.0606)

Según el análisis estadístico de Passing-Bablok existen diferencias de tipo sistemático o constante entre ambos tipos de calibración, ya que el intervalo de confianza (IC) al 95% de la ordenada en el origen no contiene el valor 0. Sin embargo, no existen diferencias de tipo proporcional, ya que el IC al 95% de la Pendiente B contiene el valor 1.

En cuanto al análisis de Bland-Altman, el intervalo de confianza de la media de las diferencias no incluye el valor cero, por lo que los resultados obtenidos con ambas calibraciones no son intercambiables.

**Conclusiones:** Los resultados anteriores muestran diferencias de tipo sistemático o constante entre la calibración general suero/intraeritrocitario y la calibración específica para suero, y no son intercambiables. Por ello, sería necesario informar a los clínicos de la existencia de estas diferencias para que sea tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados en el seguimiento de pacientes.

#### Bibliografía:

- Morriillo Martínez E; Gella Tomás F.J; Alonso Nieva N; Boned Juliani B; Canalis Reverter F; Izquierdo Álvarez S; Serrat Orus N. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documentos de la SEQC, versión 2, 2011; 7-13.

## 455

### EVALUACIÓN DE UN MÉTODO SEMICUANTITATIVO EN EL CRIBADO DE ALBUMINURIA

R. López Salas, S. Linares Amoros, L. Correa Martínez, Á.P. Pérez Arribas, M. Vera Olivan.

*Riberalabs, Torrellano, Elche.*

**Introducción:** La albuminuria se emplea como marcador en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. Expresado como cociente albúmina / creatinina (CAC) en orina aislada, se considera un aumento moderado de 30 a 300 mg/g y grave a partir de 300 mg/g.

#### Objetivos:

- Evaluar la aplicabilidad del método semicuantitativo tira reactiva Clinitek Novus como primer paso en el cribado de albuminuria.
- Estimar el punto de corte en concepto de

concentración de albúmina en tira reactiva por debajo del cual es posible informar el cribado de albuminuria como negativo, a fin de mejorar la eficiencia del laboratorio sin mermar su capacidad diagnóstica.

**Materiales y método:** En una población de 1800 muestras se enfrenta la concentración de albúmina en la tira reactiva al método de referencia, CAC, cuantificado en la plataforma Atellica CH y se clasifican como patológicas aquellas muestras con CAC superiores a 30mg/g,

El método semicuantitativo ofrece valores de albúmina con una sensibilidad de 10mg/L, en los tramos de concentración 10, 30, 80, 150 mg/L y valores de creatinina desde 10mg/dL. Como el CAC es dependiente de creatinina se estratifican las muestras de acuerdo a la concentración de creatinina en la tira reactiva. A continuación, se calcula la sensibilidad y especificidad de los valores de corte de 30mg/L y 80mg/L de albúmina en tira.

#### Resultados:

Albúmina Tira (mg/L)		> = 30				> = 80			
		S	E	VPN	PFN	S	E	VPN	PFN
Creatinina Tira (mg/dL)	10	89	83	98	11	66	98	94	34
	50	94	75	99	6	76	97	96	24
	100	98	49	10	2	83	97	98	17
	>=200	100	14	100	0	100	87	100	0

S: sensibilidad E: Especificidad VPN: Valor predictivo negativo PFN: Probabilidad de falso negativo.

De acuerdo con los resultados obtenido, se establecen dos puntos de corte de albúmina en tira, 30mg/L y 80mg/L, dependientes de la concentración de creatinina en tira, <=50mg/dL y >=100 mg/dL, respectivamente. La sensibilidad global de este algoritmo diagnóstico es 90% y su especificidad del 86%.

#### Conclusiones:

- El método semicuantitativo Clinitek Novus es aplicable con buena sensibilidad para el cribado de albuminuria. Cuando los valores de albúmina sean inferiores al punto de corte el cribado se informará como "Negativo", mientras que cuando sean iguales o superiores a éste se deberá realizar la determinación mediante métodos cuantitativos, CAC.
- En lo que se refiere a las muestras clasificadas como falsos negativos por el método semicuantitativo los valores de CAC fueron siempre inferiores a 55mg/g con una mediana de 37mg/g.
- El nuevo protocolo en el cribado de albuminuria supone un ahorro del 80% de las determinaciones solicitadas de albúmina y creatinina mediante métodos cuantitativos.

#### Bibliografía:

- Montañés Bermúdez, R., Gràcia García, S., Pérez Surribas, D., Martínez Castelao, A., Bover Sanjuán, J., Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, & Sociedad Española de Nefrología. (2011). Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrología: Publicación Oficial de La Sociedad Española Nefrología*, 31(3), 331–345. <https://doi.org/10.3265/Nefrología.pre2011.Jan.10807>

#### 456

### EVALUACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO AUTOMATIZADO PARA LA DETERMINACIÓN DE CERULOPLASMINA

L. Rami Brualla, I. López Peña, R. Pérez Campesino, G. Tamayo Ballesteros, M. Sánchez Manrique.

*Biosystems.S.A, Barcelona.*

**Introducción:** La ceruloplasmina es una  $\alpha$ 2-glicoproteína sintetizada en los hepatocitos que contiene el 95 % del cobre presente en la sangre. Cada molécula de esta proteína transporta entre 6 y 8 átomos de cobre a los tejidos, donde son liberados a través de un proceso catabólico. La ceruloplasmina es conocida también como ferroxidasa debido a su capacidad para oxidar  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$ , permitiendo la unión del hierro a la transferrina. La concentración sérica de ceruloplasmina disminuye en varias patologías, como por ejemplo, en la enfermedad de Wilson. Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en una ATPasa que impide la incorporación de cobre en la ceruloplasmina. Como resultado, se produce una deposición de cobre en las células del parénquima hepático, el cerebro, la periferia del iris y el riñón. Tanto la edad de inicio y la forma de presentación de la enfermedad de Wilson son muy variables.

La ceruloplasmina es también una proteína de fase aguda que aumenta en la circulación tras una respuesta inflamatoria aguda o crónica. También se observan concentraciones elevadas durante el embarazo y en mujeres que toman anticonceptivos orales, ya que los estrógenos estimulan la síntesis de ceruloplasmina.

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es la evaluación de las principales características metrológicas de un nuevo procedimiento inmunoturbidimétrico y bireactivo, desarrollado por BioSystems S.A, para la determinación de ceruloplasmina en muestras de suero o plasma heparina, junto con los materiales de referencia asociados, el Calibrador de Ceruloplasmina y los Sueros Controles de Proteínas.

**Material y métodos:** La medición de ceruloplasmina ha sido evaluada de forma automatizada en los analizadores de Biosystems A15, A25, BA200 y BA400. La detectabilidad, linealidad, prozona, precisión e interferencias fueron estudiadas de acuerdo con las guías del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. La correlación del estudio comparativo, realizado con un método comercial disponible, fue determinada mediante un análisis de regresión de Passing y Bablok.

**Resultados:** Los resultados obtenidos para cada una de las características metrológicas estudiadas en un BA400 son:

- El intervalo de medida se encuentra entre 1,84 mg/dL y 120 mg/dL; se define por el límite de cuantificación y el límite de linealidad.
- La sensibilidad analítica es de 7,11 mA·dL/mg.
- El coeficiente de variación para la precisión total es < 3,5 %.
- Sin efecto prozona hasta concentraciones de ceruloplasmina de 400 mg/dL.
- Interferencias: hemoglobina (500 mg/dL), bilirrubina (30 mg/dL), lipemia (triglicéridos hasta 326 mg/dL) y factor reumatoide (103 UI/mL) no interfieren.
- La regresión por Passing-Bablok obtenida del estudio

comparativo con 120 muestras de suero es ( $y = 0,93X + 1,8$ ;  $r = 0,995$ ) y con 94 muestras de plasma heparina ( $y = 0,96X + 3,0$ ;  $r = 0,975$ ).

**Conclusión:** Los resultados analíticos indican que no hay diferencias significativas entre los resultados de concentración de ceruloplasmina obtenidos por el método de BioSystems y los obtenidos por el método de referencia, además de cumplir con los requisitos establecidos para garantizar una funcionalidad clínica óptima del procedimiento de medida de ceruloplasmina.

**Bibliografía:**

- Twomey PJ, Viljoen A, House IM. Relationship between Serum Copper, Ceruloplasmin, and Non-Ceruloplasmin-Bound Copper in Routine Clinical Practice. *Clin Chem* 2005; 51:8: 1558-1559.
- Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 6th ed. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT. WB Saunders Co, 2018.

#### 457

### EVALUACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO AUTOMATIZADO PARA LA DETERMINACIÓN DE GLUCOSA 6-FOSFATO DESHIDROGENASA

I. López Peña, L. Ramí Brualla, S. Fernández Suller, R. Pérez Campesino, M. Sánchez Manrique.

*Biosystems.S.A, Barcelona.*

**Introducción:** La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) es un enzima que se encuentra en todas las células incluidos los glóbulos rojos y que participa en la producción de energía. El déficit de G6PDH es la insuficiencia de enzimas más frecuente en el mundo, aunque la mayor parte de personas que la presentan son asintomáticas. Esta insuficiencia es un trastorno genético, que en situaciones de estrés, infecciones o con determinados fármacos, produce cambios en la membrana celular de los hematíes, provocando que la hemoglobina contenida dentro de los eritrocitos precipite y forme los cuerpos de Heinz, desencadenando una anemia hemolítica. De vez en cuando, también puede causar una anemia hemolítica crónica no esferocítica.

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo es la evaluación de las principales características metrológicas de un nuevo procedimiento de medida automatizado, en combinación con los materiales de referencia, desarrollados por Biosystems S.A, para la determinación de G6PDH en muestras de sangre. El ensayo se basa en una reacción enzimática en que la presencia de G6PDH reduce el NADP a NADPH. La concentración catalítica se mide a partir de la velocidad de formación del producto por el aumento de absorbancia a 340 nm. La formación de NADPH por acción de la 6-fosfogluconato deshidrogenasa presente en los eritrocitos es inhibida por el uso de maleimida.

**Material y método:** La medición de G6PDH ha sido evaluada de forma automatizada en los analizadores de Biosystems A15, A25, BA200 y BA400. La detectabilidad, linealidad, precisión e interferencias fueron estudiadas de acuerdo con las guías del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. La correlación del estudio comparativo, realizado con un método comercial disponible, fue determinada mediante un análisis de regresión de Passing y Bablok. La homogeneidad de los materiales de referencia se estudió midiendo la concentración de G6PDH en diferentes viales,

y se evaluó la estabilidad tras almacenarlos a 4°C después de la reconstitución.

**Resultados:** Los resultados obtenidos para cada una de las características metrológicas estudiadas en un analizador BA400 son:

- El intervalo de medida se encuentra entre 95,4 U/L y 4000 U/L; se define por el límite de cuantificación y el límite de linealidad.
- El coeficiente de variación para la precisión total es  $< 7,5 \%$ .
- Interferencias: bilirrubina (30 mg/dL), lipemia (triglicéridos hasta 1842 mg/dL), cobre (100  $\mu\text{mol/L}$ ) y sulfato (5 mmol/L) no interfieren.
- La sensibilidad analítica es de 0,350 mA·L/U.
- La regresión por Passing-Bablok es ( $y = 1,04X - 65,7$ ;  $r = 0,889$ ;  $n = 45$ ).

Para los materiales de referencia, Patrón y Controles de G6PDH, el criterio de homogeneidad aceptado es  $< 3,5 \%$  y ambos materiales son estables después de 7 días de su reconstitución.

**Conclusión:** El procedimiento de medida de G6PDH desarrollado por Biosystems muestra una detectabilidad, linealidad, interferencias y precisión óptimas. Además, se observa una buena correlación con el método de referencia, ya que el error constante obtenido no es significativo al relacionarlo con los valores de referencia de G6PDH (7,9 a 16,3 U/gHb). Los materiales son homogéneos y presentan una estabilidad reconstituidos de 7 días.

**Bibliografía:**

1. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 6th ed. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT. WB Saunders Co, 2018.
2. Deutsch J. Maleimide as an Inhibitor in Measurement of Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activity. *Clin Chem* 1978; 24: 885-889.
3. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371: 64-74.

#### 458

### EVALUACIÓN DE UN SISTEMA ANALÍTICO "POINT OF CARE" PARA LA DETERMINACIÓN DE $\text{Na}^{2+}$ , $\text{K}^{+}$ Y $\text{Cl}^{-}$

L.D. Andrés Garrido, S.J. Guardia Ales, L. Martínez Carreras, M.B. Sanz Pinazo, S. Martínez Martín, C. Avivar Oyonarte.

*Hospital de Poniente, El Ejido.*

**Introducción:** El uso de equipos de pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia (POCT) ha cobrado gran importancia en la práctica clínica, ya que permiten obtener información inmediata y precisa sobre el estado de salud del paciente. En particular, los equipos POCT para el estudio de la medición de iones son de gran utilidad en unidades de cuidados intensivos y urgencias, donde las alteraciones metabólicas son frecuentes y requieren una rápida intervención médica. En este contexto, es fundamental su comparación con otros analizadores de laboratorio ya instalados para poder tomar decisiones informadas en la atención del paciente.

**Objetivos:** Estudiar y comparar los resultados de  $\text{Na}^{2+}$ ,  $\text{K}^{+}$  y  $\text{Cl}^{-}$  del dispositivo portátil ePoc NXS Host (Siemens ®) respecto al analizador bioquímico AU 700 (Beckman Coulter ®).

**Material y métodos:** Se procesaron 56 muestras de sangre total (jeringa de heparina de litio balanceada) de distintos pacientes por el dispositivo POCT y 56 muestras de suero extraídas en el mismo momento, a través del analizador AU 700. El análisis estadístico se realizó con el programa MedCalc (versión 22.001) y para comparar los métodos se usó un análisis de regresión de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** Los resultados de la comparación de ambos métodos analíticos se muestran en la siguiente tabla correspondiendo Y a AU 700 y X a ePoc NXS Host.

	Na <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
<b>Recta regresión</b>	$y = -7,037 + 1,012 x$	$y = 0,200 + 1,000 x$	$y = 0,863 + 0,963 x$
<b>Ordenada en el origen</b>	-7,037	0,200	0,863
<b>IC95% ordenada en el origen</b>	-26,700 to 9,100	-0,147 to 0,414	-13,994 to 10,664
<b>Pendiente</b>	1,012	1,000	0,963
<b>IC95% pendiente</b>	0,900 to 1,150	-0,954 to 1,095	0,871 to 1,102
<b>n</b>	56	56	56

**Conclusiones:** El estudio realizado muestra que existe una buena correlación entre ambos analizadores siendo el coeficiente de correlación de 0,859, 0,943, 0,835 para Na<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> respectivamente. La ordenada en el origen incluye el 0 ( $p < 0.05$ ) en los tres parámetros analizados, por lo que se observa ausencia de error sistemático constante. La pendiente incluye el 1 en los tres parámetros analizados, con lo que no se observa error sistemático proporcional.

Se concluye que los analizadores son intercambiables y los resultados transferibles entre ambos equipos, por lo tanto, podrían ser utilizados como tecnología POCT en servicios de UCI o urgencias.

#### Bibliografía:

- Bloom, Benjamin M. A comparison of measurements of sodium, potassium, haemoglobin and creatinine between an Emergency Department-based point-of-care machine and the hospital laboratory. *European Journal of Emergency Medicine* 21(4):p 310-313, August 2014.
- Chhapola, V. A Comparative Study on Reliability of Point of Care Sodium and Potassium Estimation in a Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr* 80, 731-735 (2013).

459

### EVALUACIÓN DE UNA PCR A TIEMPO REAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE MALARIA SOBRE MUESTRAS CONGELADAS

J. Borrego Jiménez, M.P. Luzón García, M.I. Cabeza Barrera, N. Castillo Fernández, J. Salas Coronas, M.J. Soriano Pérez, C. Avivar Oyonarte.

Hospital de Poniente, El Ejido.

**Introducción:** La malaria es una enfermedad parasitaria causada por cinco especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. Es endémica en 85

países de regiones tropicales y subtropicales y en 2020 se diagnosticaron 241 millones de casos con 627 000 muertes (el 95% en África Subsahariana). En Europa hay 8000 casos de malaria importada cada año, 800 de ellos en España. El diagnóstico se basa en la microscopía y se apoya además en la inmunocromatografía y en técnicas moleculares. Estas últimas no permiten calcular el índice de parasitación ni conocer el estadio del parásito; sin embargo, son útiles para diagnosticar casos de malaria submicroscópica.

**Objetivo:** Comprobar la correlación entre los resultados positivos de malaria obtenidos por métodos convencionales con una técnica molecular.

**Material y métodos:** Se evaluó la técnica RealStar® Malaria PCR Kit 1.0 (altona Diagnostics GmbH, Hamburgo) en 23 muestras de sangre congelada a -80 °C. Todas las muestras tenían un estudio previo por microscopía e inmunocromatografía salvo dos que tenían un resultado de PCR de un centro de referencia. Las muestras se descongelaron durante 18 horas a temperatura de 4 °C y se realizó la PCR según las instrucciones del fabricante.

**Resultados:** Todas las PCR detectaron alguna especie de *Plasmodium*. De las 23 muestras incluidas en el estudio, 20 fueron positivas a *P. falciparum*, 1 a *P. malariae* y hubo 2 codetecciones: *P. falciparum*+*P. malariae* y *P. falciparum*+*P. ovale*.

De las 20 muestras positivas a *P. falciparum*, 18 tenían un diagnóstico previo positivo a *P. falciparum* (17 mediante microscopía o inmunocromatografía y 1 mediante PCR externa) y 2 tenían resultado negativo mediante microscopía e inmunocromatografía. La muestra positiva a *P. malariae* y la positiva a *P. falciparum*+*P. ovale* habían tenido el mismo resultado en una PCR externa. La muestra positiva a *P. falciparum*+*P. malariae* había sido informada como positiva mediante inmunocromatografía y frotis positivo sin identificar la especie.

**Conclusiones:** La técnica RealStar® Malaria PCR Kit 1.0 resulta un método excelente de detección rápida de malaria, incluso en casos de parasitación de dos especies y de malaria submicroscópica.

Es una técnica especialmente útil en casos de alta sospecha con microscopía e inmunocromatografía negativas, así como para identificar correctamente las especies en caso de microscopía dudosa.

#### Bibliografía:

- WHO. World Malaria Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

460

### EVALUACIÓN DEL 17β-ESTRADIOL EN LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA. COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS

N. Goñi Ros, C. Abadía Molina, M.P. Fernández Lacruz, M.C. Carreras Fernández, E.L. Ladislao Herrero, M. Sánchez Parrilla, M.Á. Castillo Arce, M.Á. César Márquez.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** La Fecundación in vitro es la técnica más utilizada y conocida dentro de la reproducción asistida. Puede realizarse mediante dos procedimientos diferentes: Fecundación in Vitro convencional (el óvulo y espermatozoide se unen de forma espontánea en el laboratorio), y la



Microinyección Espermática (la fecundación se realiza microinyectando un espermatozoide en cada óvulo). La estimulación ovárica describe el uso de gonadotropinas exógenas para estimular el crecimiento de múltiples folículos simultáneamente, maximizando así el éxito de la fecundación in vitro. Este proceso anula los mecanismos fisiológicos que normalmente seleccionan un único folículo dominante. La captación de ovocitos se lleva a cabo en función del número y del tamaño de los mismos. La variación en la concentración de 17 $\beta$ -estradiol se emplea como predictor de la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Su determinación en suero, junto con los datos ecográficos obtenidos, sirven para ajustar el tratamiento con gonadotropinas durante el ciclo de estimulación.

#### Objetivos:

1. Determinar si la medición de 17 $\beta$ -estradiol con dos equipos analíticos mediante inmunoensayo ARCHITECT i2000SR (Abbott®) y UniCel DxI 800 Access (BeckmanCoulter®) es intercambiable.
2. Medir la correlación entre los niveles séricos de 17 $\beta$ -estradiol y el número de ovocitos captados.

**Material y métodos:** Estudio de comparación de métodos analíticos, en el que se analizaron 67 muestras de estradiol por dos equipos diferentes (ARCHITECT i2000SR (Abbott®) y UniCel DxI 800 Access (BeckmanCoulter®)). Los resultados se analizaron con el programa estadístico SPSS, calculando el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión de Passing y Bablok.

Estudio descriptivo retrospectivo, 12/2021-05/2022, en el que se incluyeron 138 pacientes en ciclos de reproducción asistida con determinación de 17 $\beta$ -estradiol. A 69 de ellas se les realizó la determinación en ARCHITECT i2000SR, y para las otras 69 se utilizó UniCel DxI 800 Access. Los ovocitos se capturaron de cada paciente mediante aspiración transvaginal guiada por ecografía. En ambos grupos se calculó una relación entre el 17 $\beta$ -estradiol y el número de ovocitos recuperados. Los resultados se compararon con la prueba t de Student, utilizando el programa estadístico SPSS.

**Resultados:** El coeficiente de correlación entre los resultados de 17 $\beta$ -estradiol en ambos equipos fue de 0.979. En la regresión de Passing y Bablok se obtuvo la siguiente recta:  $y=23.097+1.053x$  ( $r=0.989$ ,  $p<0.0001$ , 95% CI: 0.983 - 0.993).

El resultado promedio del ratio estradiol/nº ovocitos captados fue de 236 pg/mL en el caso del ARCHITECT i2000SR y de 193 pg/mL en el caso del UniCel DxI 800 Access. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la determinación de los ratios con ambos equipos ( $p=0.096$ ).

**Conclusión:** La medición de estradiol 17  $\beta$  en el ARCHITECT i2000SR (Abbott®) y en el UniCel DxI 800 Access (BeckmanCoulter®) es intercambiable.

Los niveles séricos de 17 $\beta$ -estradiol dependen del número de folículos maduros (200-300 pg/ml por folículo). La relación entre estos parámetros es similar tanto en ARCHITECT i2000SR como en UniCel DxI 800 Access.

#### Bibliografía:

- Ho HY, Lee RK, Lin MH, Hwu YM. Estradiol level on day 9 as a predictor of risk for ovarian hyperresponse during controlled ovarian hyperstimulation. J Assist Reprod Genet. 2003 Jun;20(6):222-6. doi: 10.1023/a:1024155411444. PMID: 12877253; PMCID: PMC3455325.
- Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, Kung FT, Wu JF, Chang

HW. Determination of the efficiency of controlled ovarian hyperstimulation in the gonadotropin-releasing hormone agonist-suppression cycle using the initial follicle count during gonadotropin stimulation. J Assist Reprod Genet. 2001 Feb;18(2):91-6. doi: 10.1023/a:1026582608645. PMID: 11285987; PMCID: PMC3455557.

461

## EVALUACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO DE MEDIDA DE HBA1C EN DIFERENTES ANALIZADORES

I. Monge Lobo<sup>1</sup>, I.M. Pérez Lucendo<sup>2</sup>, R. Ferreirós Martínez<sup>3</sup>, I. Granero Cremades<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del Niño Jesús, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; <sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción:** La determinación del porcentaje de hemoglobina glicada (HbA1c) permite evaluar la concentración media de glucosa en sangre de los últimos 3 meses. Se emplea en el diagnóstico de pre-diabetes y/o diabetes mellitus<sup>1</sup>, así como en la monitorización de pacientes con diabetes, estableciéndose valores objetivos en el seguimiento<sup>2</sup>. Es fundamental la evaluación de los métodos analíticos utilizados para la determinación de Hb1Ac y obtener un dato fiable tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes de diabetes.

**Objetivo:** Evaluación del método analítico de medida de HbA1c entre equipos de HPLC-intercambio catiónico HbNext (Menarini®), D-100 (Biorad®) HA8180-V (Arkray®) de acuerdo con las especificaciones de la guía CLSI EP5A. Se evaluaron la precisión (inter e intraserie) y el error sistemático.

#### Material y métodos: Muestras utilizadas:

- Para los tres equipos:
  - Lyphocheck Diabetes Control nivel 1 y nivel 2 (QC1, QC2)
- Calibradores específicos de cada equipo nivel 1 y nivel 2 (Cal1, Cal2)
  - a. Calibradores *Hbnext*
  - b. Calibradores *D-10TM Dual Program HbA2/F/A1c Calibrator/Diluent Set (D-100)*
  - c. Calibradores *HbA1c calibrator (Arkray)*

El error máximo permitido (EMP) fue del 7,7 % acorde a las especificaciones mínimas de consenso en España<sup>3</sup>.

#### Procedimiento

Estudio	Tipo de muestra	Duración	Cálculos
<b>Precisión Interserie (EP5-A2<sup>4</sup>)</b>	Lyphocheck Diabetes Control I y II	30 días consecutivos por duplicado	Media, s, CV
<b>Precisión intraserie (EP5-A2<sup>4</sup>)</b>	Lyphocheck Diabetes Control I y II	20 veces por duplicado el mismo día	Media, s, CV
<b>Error sistemático (EP5-A2<sup>4</sup>)</b>	Calibradores niveles 1 y 2	10 veces por duplicado (3 días diferentes)	Media, Error relativo

**Resultados:**

**Precisión interserie.** El requisito para cumplir fue <2,57% (1/3 EMP)

	Lyphocheck I		Lyphocheck II	
	Media (%NGSP)	CV (%)	Media (%NGSP)	CV (%)
HB NEXT	4,96	2,79	9,73	2,32
D-100	5,16	1,03	10,02	1,35
HA8180-V	4,96	2,41	10,05	2,07

**Precisión intraserie.** El requisito para cumplir fue <2,57% (1/3 EMP)

	Lyphocheck I		Lyphocheck II	
	Media (%NGSP)	CV(%)	Media (%NGSP)	CV(%)
HB NEXT	4,83	0,92	9,52	0,94
D-100	5,09	0,72	10,29	0,53
HA8180-V	5,10	0,00	10,30	0,22

**Error sistemático.** El requisito para cumplir fue <1,54% (1/5 EMP)

	Cal 1		Cal 2	
	Media (%NGSP)	ES (%)	Media (%NGSP)	ES (%)
HB NEXT	5,61	-0,27	9,26	-0,96
D-100	5,48	-0,35	10,53	1,28
HA8180-V	5,85	2,63	11	2,80

**Conclusión:** Los equipos evaluados cumplieron el requisito establecido para la precisión interserie e intraserie, con la excepción del equipo HbNext en el nivel I del control. En cuanto al error sistemático, el equipo HA8180-V no cumplió el requisito establecido. El equipo con los mejores resultados globales en la evaluación del método fue el D-100, por lo que sería el analizador idóneo de este estudio a implantar en nuestro centro.

**Bibliografía:**

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 1 January 2023; 46 (Supplement\_1): S19–S40.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S83–S96.
3. Prada de Medio E et al. Especificaciones mínimas de consenso de calidad analítica en España. Comparación con valores previos, preceptivos y de variabilidad biológica. Rev Med Lab 2020;1(3):93-107.

462

**EVALUACIÓN DEL MÉTODO VITROS A1C SLIDES FRENTE A HPLC EN LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

A. Olivencia Ibáñez, A. López Ramal, M.E. Gómez Martínez, C. Cabaleiro Otero, J.M. García López, A. Morales Cuesta, J.L. Muñoz Bravo, S. Ruiz Rodríguez.

Hospital General Universitario de Elche, Elche.

**Introducción:** La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se forma por glicación irreversible de la hemoglobina y su concentración en la sangre depende tanto de la vida útil de los hematíes como de la concentración de glucosa en la sangre. El nivel de hemoglobina glicosilada representa los valores integrados de glucosa durante las 8 a 12 semanas anteriores. Las mediciones de hemoglobina glicosilada ayudan a diagnosticar la diabetes mellitus, a identificar a los pacientes con riesgo de desarrollarla y a supervisar el control de la glucemia a largo plazo en personas con diabetes mellitus.

**Objetivo:** El ensayo VITROSA1c Slides se fundamenta en una serie de reacciones enzimáticas que producen una señal colorimétrica directamente proporcional a la concentración de HbA1c, al depositar una gota de muestra del paciente sobre un soporte multicapa. El objetivo de este estudio es evaluar el método VITROS A1c Slides, comparándolo con el gold standard (HPLC) para la determinación de HbA1c en muestras de pacientes.

**Materiales y métodos:** La comparación de métodos se realizó según el documento del CLSI: Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3<sup>rd</sup> ed. CLSI guideline EP09c, 2018. El estudio de repetibilidad se realizó según el documento del CLSI: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline. 3<sup>rd</sup> ed. EP05-A3, 2014. Se determinó la concentración de HbA1c en 380 muestras de 3 mL de sangre total con 5,4 mg de EDTA dipotásico. Las muestras se analizaron por espectroscopía de reflectancia a 670 nm usando la prueba VITROS A1c slides con el sistema integrado VITROS XT 7600 y por HPLC con el equipo ADAMS A1c HA-8180V de Arkray.

**Resultados:** El método presentó una buena repetibilidad en todo el rango de valores (máximo SD=0,15 en un rango= 4,79-12,18 %HbA1c), descartando que los errores aleatorios afectaran al estudio de comparación.

Los resultados de %HbA1c en las muestras analizadas para el estudio de comparación no presentaron una distribución normal (mediana= 5,9 %HbA1c en un rango= 4,4-11,9 %HbA1c).

En el estudio de Bland-Altman, el intervalo de confianza de las diferencias absolutas no incluyó el 0 (error constante), tampoco en las diferencias relativas (error proporcional). En el estudio de Passing-Bablok el intervalo de confianza para la pendiente no contuvo el 1 (error proporcional), y para la ordenada en el origen no contuvo el 0 (error constante) (Tabla 1).

Bland-Altman	
<b>Diferencias absolutas</b>	
Media	-0,13
Intervalo de confianza 95%	-0,16 a -0,09
Rango	-0,80 a 0,54
<b>Diferencias relativas (%)</b>	
Media	-1,88
Intervalo de confianza 95%	-2,41 a -1,35
Rango	-12,13 a 8,32
<b>Passing-Bablok</b>	
Ecuación	y= - 0,8 + 1,15 x
Intervalo de confianza 95%, pendiente	1,11 a 1,20
Intervalo de confianza 95%, ordenada	-1,08 a -0,56

**Tabla 1.** Estudio de comparación.

**Conclusiones:** Los resultados proporcionados por el método de VITROS A1c Slides y el gold standard HPLC no son intercambiables ya que existen diferencias estadísticamente significativas. Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio intervalo de referencia poblacional para el método VITROS A1c Slides.

**Bibliografía:**

- Ortho Clinical Diagnostic, INSTRUCCIONES DE USO VITROS Chemistry Products A1c Slides, Versión 0 N.º de pub. J67211\_ES, 2022.
- CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3<sup>rd</sup> ed. CLSI guideline EP09c, 2018.
- CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline. 3<sup>rd</sup> ed. CLSI document EP05-A3, 2014.

**463**

**EVALUACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE MEDIDA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE  $\gamma$ -GLUTAMILTRANSFERASA EN SUERO EN EL ANALIZADOR COBAS 6000**

P. Pontón Martínez, B. Swadak, C. Titos García, M. Vidal Plà, G. Solé Enrech, R. Cano Corres.

*Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.*

**Introducción:** La  $\gamma$ -glutamyltransferasa es una transferasa (GGT) que aumenta su concentración en suero y plasma en obstrucciones hepáticas, consumo de alcohol elevado y otras enfermedades hepatobiliares. Se usa como índice de disfunción hepática y marcador de la ingesta alcohólica.

En nuestro laboratorio, la GGT se detecta por un método enzimático colorimétrico que determina fotométricamente el aumento de absorbancia de un producto de la reacción catalizada por GGT. Actualmente la GGT se mide en suero en el analizador cobas 8000 (Roche Diagnostics®), pero se pretende utilizar también el analizador cobas 6000 (Roche Diagnostics®). Así, se podría incorporar, de manera restringida, la determinación al catálogo del laboratorio de urgencias para los casos en que se necesita discernir entre citolisis y obstrucción hepática.

**Objetivos:** Realizar un estudio de intercambiabilidad entre los resultados de GGT en suero por los dos analizadores (cobas 8000 y cobas 6000) y realizar un estudio de imprecisión de la determinación de la concentración de GGT en el analizador cobas 6000.

**Material y métodos:** Para evaluar la imprecisión se prepararon dos pools de suero a dos concentraciones de GGT (pool1=39,7 ng/mL, pool2=147,1 ng/mL), y se procesaron 3 alícuotas diarias durante 5 días consecutivos. Se calculó el coeficiente de variación interserial (CVt).

Para la realización del estudio de intercambiabilidad se seleccionaron 58 muestras de manera aleatoria, con valores representativos de todo el intervalo de medida. Se procesaron por el cobas 6000 y cobas 8000 el mismo día. El periodo del estudio fue de 15 días. Los resultados se analizaron con una regresión Passing-Bablok. También se calculó el error sistemático (ES) entre los dos procedimientos considerándose aceptable cuando éste es inferior a un quinto del error máximo total permitido (EMT).

Para definir los requisitos de imprecisión y EMT se

usaron los límites óptimos y deseables de la base de datos de variabilidad biológica de la EFLM (1).

**Resultados:** La tabla 1 muestra los resultados de la impresión:

Tabla 1.

	GGT	
	Pool 1	Pool 2
Media (ng/mL)	39,7	147,1
CVt (%)	1,50	2,24
Requisito imprecisión (%)	2.3	

CVt: coeficiente variación interserial.

En el estudio de intercambiabilidad se obtuvo la recta:  
 $Y = 1,79 (-0.1594-2,985) + 0,9761 (0,9664- 0,9816) X$   
 Y: resultados GGT cobas 6000, X: resultados GGT cobas 8000.

No existe un error constante (IC 95% de la ordenada en el origen contiene el 0), pero sí que hay un discreto error proporcional (IC 95% de la pendiente no contiene el 1)

Se calculó el ES de la siguiente manera:

$$ES (\%) = 100 * (1-b) = 2,39\%$$

Los resultados de ES (%), EMT (%) y ES permitido (%) se muestran en la tabla 2.

Tabla 2.

ES obtenido (%)	2,39
Error total máximo permitido(EMT) (%)	18,9
ES permitido (%)	3,78

ES: error sistemático.

**Conclusiones:** Se cumple el requisito de imprecisión para las dos concentraciones evaluadas.

En los resultados del estudio de intercambiabilidad se observa un discreto error proporcional que se considera aceptable.

Por lo tanto, se procede a incorporar la técnica estudiada en el analizador cobas 6000 sin necesidad de realizar ninguna acción adicional.

**Bibliografía:**

1. Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzales-Lao E, Diaz-Garzon J, Jonker N, Simon M, Braga F, Perich C, Boned B, Marques-Garcia F, Carobene A, Aslan B, Sezer E, Bartlett WA, Sandberg S. The EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu/> [28/04/2023]

**464**

**EVALUACIÓN DEL SYSMEX UF4000 PARA LA AUTOMATIZACIÓN DEL RECuento CELULAR EN LÍQUIDOS BIOLÓGICOS**

C. Andrés Fernández, J. Martínez Mayordomo, A. Cerezo Nicolás, A. Santos Martín, L. Criado Cuenca, E. Simarro Rueda, L. Navarro Casado.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** Los líquidos biológicos representan un área importante del Laboratorio Clínico, dónde es aconsejable realizar el estudio a tiempo real para obtener un

informe con una calidad deseable.

El método de referencia es el recuento manual por personal cualificado en cámara citométrica y la revisión del diferencial mediante microscopía óptica tras la citocentrifugación y tinción del espécimen. El avance tecnológico ha desarrollado módulos específicos de análisis de líquidos biológicos en los nuevos sistemas de hematología y orinas, ofreciendo beneficios indirectos como una mejora en la reproducibilidad y en los flujos de trabajo. También disminuye los riesgos de exposición del personal, los tiempos de respuesta, la necesidad de formación y el nivel de estrés.

**Objetivo:** Comparación del análisis de líquidos biológicos global entre el método manual y automático.

**Material y métodos:** Se analizaron 98 muestras de líquidos biológicos (34 LCR, 27 pleurales, 17 ascíticos, 14 sinoviales, 5 de diálisis peritoneal y un pericárdico) remitidos al Laboratorio de Urgencias durante el período de Febrero a Abril de 2023 pertenecientes a pacientes de cualquier edad y sexo. De forma paralela se procedió al recuento automático mediante citometría de flujo con fluorescencia Sysmex UF-4000 y recuento manual en cámara de Neubauer o Fuchs-Rosenthal para LCR. Cuando el número de células fue  $>250/\mu\text{L}$ ,  $>10/\mu\text{L}$  en LCR o  $>50/\mu\text{L}$  líquido diálisis se realizó el diferencial leucocitario en portas preteñidos *Testsimplets*®. Para el análisis estadístico se empleó el MedCalc versión 22.001 para la correlación Passing-Bablok, Bland Altman y el Coeficiente de Correlación Intraclass (CCI) para el estudio de concordancia entre varios observadores.

#### Resultados:

Magnitudes	n	Rango valores (Mediana)	Coefficiente correlación (IC 95%)
Leucocitos (WBC-BF)	95	0-66700 (180)	0,991 (0,986 a 0,997)
Hematías (RBC-BF)	94	0-100000 (425)	0,997 (0,966 a 0,985)
Polimorfonucleares (PMN-BF)	51	1-98	0,962 (0,935 a 0,978)

Magnitudes	Passing Bablock (IC 95%)	Bland-Altman. Dm (IC 95%)	CCI (IC 95%)
WBC-BF	$y = 0 (-0,55 \text{ a } 1,10) + 1,35 (1,23 \text{ a } 1,45) x$	651,6 (59,3 a 1243,9)	0,98 (0,965 a 0,985)
RBC-BF	$y = -1,96 (-9,80 \text{ a } 0,50) + 1,21 (1,15 \text{ a } 1,31) x$	672,3 (57,5 a 1287,0140)	0,99 (0,985 a 0,994)
PMN-BF	$y = 3,58 (0,39 \text{ a } 5,05) + 0,95 (0,90 \text{ a } 1,01) x$	1,95 (-0,54 a 4,43)	0,98 (0,972 a 0,991)

Dm: media de las diferencias.

**Conclusiones:** Se observa que existe una excelente concordancia ( $\text{CCI} > 0,75$ ) entre el recuento celular y diferencial manual y automatizado, aunque si nos centramos en el recuento celular, ambos métodos no serían estrictamente intercambiables. El análisis de Passing Bablock revela un error sistemático proporcional creciente con respecto al método de referencia para WBC-BF y RBC-BF, que se manifiesta también con el análisis de Bland-Altman y un sesgo constante para PMN-BF que no presenta Bland-Altman, para el que no existen diferencias significativas.

El analizador Sysmex UF-4000 puede ser útil para estandarizar en nuestro entorno el estudio de los distintos tipos de líquidos biológicos pues las discrepancias, evitando las limitaciones del método manual, observadas carecen de significación clínica y no supone diferencias en la toma de decisiones.

#### Bibliografía:

- Alcaide, MJ. "El recuento automatizado de células en líquidos biológicos: una revisión" *Advances in Laboratory Medicine*, vol. 2, no. 2, 2021, pp. 163-177. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0087>
- Sociedad Española de Medicina de Laboratorio Comité Científico. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. "Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida Recomendación (2020)". Documentos de la SEQCML. 2021. pp 17-23.

#### 465

#### EVALUATION OF AN AUTOMATED PROCEDURE FOR DETERMINATION OF FECAL CALPROTECTIN

D. Valent López, A. Pinyot Comelles, M. Cano Ruiz, R. Fernández Sabada.

*Biosystems, Barcelona.*

**Introduction:** Calprotectin is a tetrameric protein that consists of the two subunits S100A8/S100A9 and represents approximately 30% – 40% of the cytosol protein content in neutrophils. Calprotectin determination in faeces allows detecting the presence of intestinal inflammation. Determination of fecal Calprotectin also allows differentiating inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome (IBS) and has a better correlation with the degree of inflammation than clinical indices and serological markers. In this work we present a metrological analysis of our particle enhanced turbidimetric immunoassay reagent to detect fecal Calprotectin.

**Aim:** Evaluate the analytical and clinical performance of a fecal Calprotectin system developed by Biosystems S.A and compare results with a reference fecal calprotectin reagent.

**Materials and methods:** Fecal Calprotectin reagent from Biosystems and Stool Collection tubes (Biosystems, Barcelona, Spain) was used in a A15 Stool (Biosystems, Barcelona, Spain) analyser to perform a metrological analysis of it. For comparison assay fCal Turbo reagent (BÜHLMANN, Schönenbuch, Switzerland) was used in a BA200 (Biosystems, Barcelona, Spain) analyser as a reference reagent. Detectability, linearity, precision, prozone and interferences assays were evaluated following Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) specific guidelines for each. Stool Collection tube also was metrologically evaluated focusing on a precision and sample stability assays.

**Results:** Detectability results obtained for two reagent batches evince a limit of blank of 4.11  $\mu\text{g/g}$ , a limit of detection of 7.93  $\mu\text{g/g}$  and limit of quantification, defined as the minimum concentration with a CV lower than 10%, was 22.0  $\mu\text{g/g}$ . Linearity assay was performed diluting a high concentrate calprotectin standard until limit of quantification (22.0  $\mu\text{g/g}$ ). Final measuring range for Biosystems Fecal Calprotectin reagent was determined at 22.0  $\mu\text{g/g}$  – 2000  $\mu\text{g/g}$ . Total precision analysis was made at three different values to evaluate all measuring range with total of 75 observations per specimen. Precision results showed 4.0%, 1.7% and 3.6% of CV at 115, 616 and 1621  $\mu\text{g/g}$  respectively. Zone effect study was performed diluting a very high concentrate calprotectin standard and no prozone effect was observed up to 8000  $\mu\text{g/g}$ . No interferences effects were observed for ascorbic acid (up to 1 mg/g), human hemoglobin (up

to 100 µg/g), bovine hemoglobin (up to 100 µg/g), porcine hemoglobin (up to 100 µg/g), human transferrin (up to 1 mg/g) bovine transferrin (up to 1 mg/g) and human lactoferrin (up to 1 mg/g). Passing-Bablok linear regression front Bühlmann reagent obtained was  $y = -20.1 + 0.97x$  and  $r = 0.942$  with a total of 125 samples analysed. Stool Collection Tube precision analysis was evaluated using 5 range distributed stool samples with a total of 72 observations resulting in a 14.1% CV. Finally, stability of 3 in-range distributed stool samples was studied remaining stable during 7 days at 4°C.

**Conclusions:** Results of analytical performance features meet the established requirements to ensure an optimal clinical functionality of the Biosystems Fecal Calprotectin measurement procedure.

Although method comparison study shows a poor regression coefficient that could be explained by heterogenous nature of stool sample and the intrinsic sampling imprecision.

#### Bibliografía:

- Schoepfer A.M. et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:32–9.
- Nilsen T. et al. A novel turbidimetric immunoassay for fecal calprotectin optimized for routine chemistry analyzers. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2016; 1–6.
- Manceau H. et al. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(4): 474–483.

#### 466

### EVALUACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE VITAMINA C EN MUESTRAS DE PLASMA

J. Julian, I. Aliart, J. Sainz De Medrano, R. Deulofeu, L. Macías-Muñoz.

*Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

**Introducción:** La vitamina C (VitC) o ácido ascórbico es un nutriente esencial para el correcto funcionamiento del organismo. La metodología empleada para su análisis en la mayoría de laboratorios es la cromatografía líquida acoplada a diferentes detectores. Hasta el momento en nuestro laboratorio se realizaba el análisis en muestras de sangre total, sin embargo, estudios recientes han indicado que el plasma es la matriz más estable para su análisis. Los tubos con heparina de litio son los más adecuados para obtener una medida exacta de la vitamina C.

**Objetivos:** Evaluar el kit comercial de Chromsystems para la determinación de VitC en muestras de plasma usando como anticoagulante heparina de litio en el cromatógrafo líquido Waters 2695 acoplado a un detector UV Waters 2487.

**Material y Métodos:** Se realizaron estudios de precisión y error sistemático relativo (ESR), arrastre, estabilidad, linealidad y capacidad de detección. Las muestras se procesaron siguiendo las indicaciones del fabricante.

**Precisión y ESR:** Se estudió la precisión intra e interserial. Para ello, se analizó un pool de plasma de concentración fisiológica (13.5 mg/L) y uno de concentración patológica (3 mg/L). En el estudio intraserial se procesaron 10 réplicas

de cada pool en un mismo día y en el intereserial 5 días consecutivos. Se calculó el coeficiente de variación (CV) y el ESR interserial.

**Linealidad:** Se prepararon diluciones seriadas a partir de una muestra de concentración elevada (150 mg/L) obtenida a partir de la adición exógena de ácido ascórbico. Cada solución se analizó por triplicado.

**Capacidad de detección:** se realizó el análisis de un blanco y una muestra con concentración baja (<4mg/L) durante 5 días por duplicado. Se calculó el límite de detección y cuantificación.

**Arrastre:** Se analizó un pool de concentración elevada (H) (100mg/L) y un pool de plasma degradado (L) siguiendo la siguiente secuencia: H1, H2, H3, L1, L2, L3. El ratio de arrastre se calculó con la siguiente fórmula:  $(L1 - \text{media de } L2 \text{ y } L3) / (H3 - \text{media de } L2 \text{ y } L3)$ .

**Estabilidad:** La evaluación se llevó a cabo mediante el cálculo de la media de las diferencias en el área de vitC en siete muestras distintas, antes y después de cinco días de almacenamiento a 4°C y a -80°C.

**Resultados:** Los resultados se pueden observar en la siguiente tabla:

Linealidad	Ecuación	$y = 1,002x - 1,181$	
	R <sup>2</sup>	0,999	
LOD (mg/L)		0,079	
LOQ (mg/L)		0,107	
Precisión intraserie (%CV)	[fisiológica]	0,940	
	[patológica]	4,70	
Precisión interserie	%CV	[fisiológica]	7,64
		[patológica]	6,36
	Error sistemático relativo (%)	[fisiológica]	-2,15
		[patológica]	10,7
Arrastre (%)		<0,010	
Estabilidad (%)	-80°	2,79	
	4°	-7,92	

**Conclusión:** El kit comercial evaluado en este estudio para el análisis de vitC en plasma mediante cromatografía líquida demostró un correcto desempeño en todos los aspectos técnicos evaluados.

#### Bibliografía:

- Chung W, Plasma ascorbic acid: measurement, stability and clinical utility revisited, *Clinical Biochemistry*, Vol 34-8, 2001, 623-627.
- Pullar JM, Appropriate Handling Processing and Analysis of Blood Samples Is Essential to Avoid Oxidation of Vitamin C to Dehydroascorbic Acid, *Antioxidants (Basel)*, Vol 7-2, 2018, 29.

#### 467

### FALSOS POSITIVOS EN CRIBADO DE DROGAS EN ORINA

J. Ponte Fissgus.

*Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.*

**Introducción:** Es frecuente que, ante un paciente con clínica de aparición aguda o con sintomatología abigarrada de origen desconocido, el clínico solicite un cribado o

screening toxicológico. Los test de cribado son test sencillos, rápidos y económicos que nos permiten confirmar o descartar una intoxicación y pueden guiar al personal médico en la realización de otras pruebas complementarias.

En los servicios de urgencias, donde se necesitan los resultados con rapidez, no se hacen test de confirmación (cromatografía) por lo que es necesario saber que la información que aportan estas pruebas es limitada y debe interpretarse teniendo en cuenta el contexto del paciente y también, conociendo las posibles interferencias que pueden ocurrir en los test de cribado, consecuencia de reacciones cruzadas por presencia de otras moléculas en la orina.

**Objetivos:** Determinar las posibles interacciones y falsos positivos en el cribado de drogas en orina, en concreto la fenciclidina.

**Material y método:** Se realizó una exportación de datos desde el sistema informático (SIL-Modulab Werfen®) desde enero de 2020 hasta agosto de 2022. Como criterios de inclusión se seleccionó a los pacientes a los que se les solicitó test de drogas en orina y daban positivo en fenciclidina.

La fenciclidina es una droga poco común en nuestro entorno por lo que la presencia de positivos en su análisis orienta a una posible reacción cruzada con otro tipo de moléculas.

**Resultados:** Se encontraron 2663 test de los cuales 14 dieron positivo en fenciclidina. Dentro de estos 14 test, 1 resultó ser un verdadero positivo y 13 fueron falsos positivos.

De estos 13 positivos, todos ellos tomaban fármacos cuya estructura es similar a la de la fenciclidina, como son: venlafaxina, desvenlafaxina y tramadol.

**Conclusión:** En conclusión, para una correcta valoración del cribado toxicológico en orina es importante conocer las limitaciones de las técnicas empleadas, además del patrón de consumo de drogas en nuestro medio.

Ya que, actualmente, el consumo de fenciclidina en España no es significativo y que existe una similitud estructural entre la fenciclidina y otros fármacos comúnmente utilizados como la venlafaxina, desvenlafaxina, tramadol entre otros, que presentan reacción cruzada con la técnica de detección, no debe considerarse válido un resultado positivo para fenciclidina en orina excepto si se confirma por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

#### Bibliografía:

- García de Gadiana Romualdo L, Oliver Sez P, Merin Gonzale A, Válcárcel Piedra A, Guillén Campuzano E, Arellano Rodrigo E et Al. Magnitudes biológicas que tiene interés medir de modo urgente. Rev Lab Clin. 2017;10(1):31-43.
- Castanyer Puig B, Barceló Martín B, Queraltó Compañó JM, Díaz García R, Farré Masip C, Llorente Fernandez E et al. Rev Lab Clin. 2012;5(4):165-169.

468

## HIPERINSULINEMIA MANTENIDA, ¿REALIDAD O FICCIÓN?

S. Muñoz Madrid, J. Guillén Reyes, M.D. Ibáñez Royo, L. Arruti Garate, M. García González, C. Rodríguez García, M.J. Torrejón Martínez.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** **Paciente A.** Mujer de 65 años con pérdida de peso grave, y lipodistrofia en glúteos y tercio superior de

ambos miembros inferiores. Presenta insulinemia de 144 uUI/mL (2-29.1) medida en IMMULITE 2000xPi (Siemens®) con péptido C de 2.9 ng/mL (0.9-7.1), glucemia basal de 113 mg/dL y hemoglobina A1c de 6.1%. La paciente niega administración exógena de insulina.

**Paciente B.** Varón de 57 años con obesidad (IMC 32) remitido al Servicio de Endocrinología por insulina elevada (>300 uUI/mL) con péptido C de 3.9 ng/mL, glucemia basal de 96 mg/dL y hemoglobina A1c de 5.4%, mantenidas en el tiempo.

Dada la discrepancia bioquímica en ambos pacientes entre insulina y péptido C, se decide estudiar la existencia de una posible interferencia. Las interferencias metodológicas son artefactos que se producen in vitro, y pueden ser positivas o negativas. Entre ellas, los anticuerpos heterófilos son anticuerpos humanos que pueden causar interferencias método específicas.

**Objetivo:** Estudiar la presencia de posible interferencia en la medida de insulinemia por el Immulite 2000xPi.

**Material y método:** El procedimiento utilizado para el estudio de interferencias, consta de 3 pasos:

- Medida de Insulina por otros Inmunoensayos: En ambos pacientes se realiza la determinación de la insulina basal por otras metodologías. Los diferentes inmunoensayos utilizados presentan reacción cruzada en grado variable con diferentes análogos de insulina.
- Absorción de Anticuerpos heterófilos.
- Estudio de diluciones seriadas de la muestra afectada.
  - Paciente A: se le realiza un estudio de diluciones seriadas ( $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{8}$ ,  $\frac{1}{16}$ ) usando el diluyente específico del método.
  - Paciente B: No es posible realizar el estudio por diluciones seriadas, por valores de Insulina mayores al rango de medida del método.

**Resultados:** Insulina medida por diferentes metodologías, así como tras el tratamiento con absorbente de anticuerpos heterófilos:

Instrumento	Insulina (uUI/mL)		
	Paciente A	Paciente B	Rango referencia
Immolute 2000 xPi (Siemens®)	144	>300	2-29.1
Alinity (Abbott Diagnostics®)	10.6		2.0-14.0
Atellica (Siemens®)	12.97	16.92	3-25
Elecsys Insulin en Cobas (Roche® Diagnostics)	13.8	13.9	2.6-24.9
Resultado en Immulite tras Tratamiento con HBT	3,34	9.8	2-29.1

#### Diluciones seriadas en la paciente A:

% RECUPERACIÓN	DILUCIONES SERIADAS			
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$
Diluyente específico	70%	57%	55%	40%

Los resultados obtenidos con otras metodologías y con absorbente de anticuerpos heterófilos, así como la falta de recuperación en el estudio de diluciones seriadas, apuntan a la presencia de una interferencia analítica con el método Immulite 2000xPi.

#### Conclusión:

- En ambos pacientes se detecta la presencia de una interferencia por anticuerpos heterófilos con el

método de Immulite (Siemens) que causa valores falsamente elevados en la medida de Insulinemia basal.

2. Ante una discrepancia entre dos magnitudes fisiológicamente relacionadas (Insulina y Péptido C) y, descartado el tratamiento con Insulina exógena que pueda tener reacción cruzada con el método utilizado, hay que sospechar la presencia de una interferencia.
3. Cada laboratorio debería instaurar un protocolo para el estudio de las posibles interferencias que se pueden producir en los inmunoensayos.
4. Las diluciones seriadas y el tratamiento con absorbente de anticuerpos heterófilos permiten la detección de interferencias de forma sencilla y rápida desde el propio laboratorio.

#### Bibliografía:

- Wauthier, L. Interferences in immunoassays: review and practical algorithm. *Clin Chem Lab Med.* 2022 Mar 18; 60(6):808-820.
- Moriyama, M. Performance evaluation and cross-reactivity from insulin analogs with the ARCHITECT insulin assay. *Clin Chem.* 2006 Jul;52(7):1423-6.
- Owen, WE. Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays. *Clin Chem.* 2004 Jan;50(1):257-9.

469

### IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE DEL GEN DE GLICEROL KINASA EN UN PACIENTE CON PSEUDOHIPERTRIGLICERIDEMIA

Á. Piedra Aguilera, A. Ros Peña, M. Martínez Bujidos, I. Blanco Guillermo, C. Fernández Prendes.

*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.*

**Introducción:** La mayoría de laboratorios clínicos determinan la concentración sérica de triglicéridos mediante ensayos enzimáticos que miden niveles de glicerol tras hidrolizar los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Dado que la concentración sérica de glicerol libre en individuos sanos es insignificante, los analizadores no realizan un blanco de glicerol. El diagnóstico de pseudohipertrigliceridemia debida a niveles elevados de glicerol supone un desafío para el laboratorio.

El déficit de glicerol kinasa (GKD) es un raro trastorno genético ligado al cromosoma X causado por variantes patogénicas en el gen de glicerol kinasa (GK). Se caracteriza por hiperglicerolemia y gliceroluria que resultan en pseudohipertrigliceridemia. La mayoría de los casos reportados son el resultado de una forma compleja causada por microdelección en Xp21, que incluye el gen GK, aunque se han descrito algunos casos que afectan únicamente a este gen. Las manifestaciones clínicas de estas formas aisladas son poco conocidas e infradiagnosticadas. Presentamos un nuevo caso de forma aislada de GKD en el adulto.

**Exposición del caso:** Desde el laboratorio clínico se sospechó la presencia de hiperglicerolemia en un varón de 78 años cuando se detectaron persistentemente niveles elevados de triglicéridos en suero (800-1900 mg/dL) durante una analítica de rutina, a pesar de recibir tratamiento con fibratos durante 5 años (Gemfibrozil 600 mg/12h). La muestra de suero presentaba un índice lipémico negativo y

una concentración de glicerol de 12600  $\mu\text{mol/L}$  (intervalo de referencia, 28- 108  $\mu\text{mol/L}$ ).

El paciente presentaba como antecedentes patológicos diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad e hipertrigliceridemia. Además, el paciente exhibía signos dismórficos característicos del déficit de glicerol kinasa, como protuberancia frontal, orejas grandes con lóbulos amplios y planos y fisuras palpebrales redondas.

Ante esta situación, se planteó la posibilidad de un déficit genético de glicerol kinasa y se recomendó la derivación del paciente a la unidad de genética para su evaluación. El análisis genético identificó una variante en hemicigosis, probablemente patológica, del gen GK (NM\_001205019.2:c.1A>G). Esta variante afecta al primer codón y es considerada variante nula, no habiendo sido previamente reportada en gnomAD.

Se estudió a los familiares del caso índice y se identificó la misma mutación en un varón adulto, sobrino de nuestro paciente, que también presentaba niveles persistentemente elevados de triglicéridos en suero (575-990 mg/dL) e índices lipémicos negativos.

Tras recibir los resultados del estudio genético, se decidió suspender el tratamiento del paciente con fibratos.

**Discusión:** Es importante considerar el GKD en pacientes con hipertrigliceridemia resistente al tratamiento que presentan muestras de suero no lipémicas. Esto se debe a que una limitación de los analizadores automatizados es la falta de un blanco de glicerol para la cuantificación precisa de triglicéridos. El laboratorio clínico tiene un papel fundamental a la hora de identificar estos casos y tomar la decisión de ampliar la determinación de glicerol y posteriores análisis si procede.

470

### IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS ANTE RESULTADOS DE IONES EN ORINA CON ALARMA "ISE UNSTAB" EN COBAS INTEGRA 400PLUS

S. Yáñez Soria, J. Clófent Torrentó, C. Masjuan Sabé, G. Rivas Cuevas, X. Navarrete Granados, C. Román Torralba, I. Prieto Larios, A. Ruiz Ripa.

*Consorci Sanitari del Maresme, Mataró.*

**Introducción:** En el laboratorio de urgencias frecuentemente nos encontramos con orinas de pH inferior a 5,5 en las que el analizador Cobas Integra 400plus de Roche genera la alarma "ISE Unstab" en la determinación de iones (sodio, potasio y cloro). En estos casos es importante conocer si existe una interferencia analítica, cómo los resultados se ven afectados y si se pueden informar al clínico o deben ser rechazados.

**Objetivo:** Establecer un protocolo de actuación en el laboratorio de urgencias ante resultados de iones en orina que presentan la alarma "ISE Unstab" en el analizador Cobas Integra 400plus.

**Material y métodos:** En primer lugar, se compararon los resultados de iones de 80 muestras de orina (con pH medio de 5,1) que presentaron la alarma "ISE Unstab" en Cobas Integra 400plus con Cobas 6000 (ambos de Roche) para evaluar el alcance de la interferencia. Se descartaron otros motivos de la aparición de esta alarma en Cobas Integra 400plus (como error de calibración o de control de calidad

interno). Se comprobó que en Cobas6000 los resultados no generaran alarma. Se utilizó el *coeficiente de correlación* de la recta de regresión para determinar la intercambiabilidad de los resultados.

Posteriormente, se estableció un protocolo de actuación y se realizó el seguimiento de su aplicación.

**Resultados:** Los resultados de la comparación demostraron intercambiabilidad de los datos para sodio y potasio (con coeficientes de correlación  $>0,96$ ), pero no para cloro (coef. corr. = 0,34), donde se observan resultados falsamente elevados ( $y = 0,9992x + 119,2$ ).

Ante estos resultados, se estableció el siguiente protocolo:

"Pasos a seguir ante alarma "ISE Unstab" en Cobas Integra400:

1º Revisión de calibración y control de calidad interno de los iones en orina – Si correctos:

2º Repetir iones en Cobas Integra 400plus – Si vuelven a salir con alarma "Ise Unstab":

3º Validar sodio y potasio. Anular el resultado del Cloro añadiendo el comentario "Interferencias analíticas".

4º Reprocesar en Cobas6000."

El protocolo se implantó entre diciembre de 2021 y diciembre de 2022. Su cumplimiento fue del 72,8%.

**Conclusiones:** Se detecta una interferencia positiva en los resultados de Cloro en orinas ácidas en el analizador Cobas Integra 400plus. Se establece un protocolo que consiste en informar los resultados de Sodio y Potasio y reprocesar las muestras por otro analizador para poder informar el resultado de Cloro. El protocolo implantado presenta un buen cumplimiento por parte del personal técnico del laboratorio de urgencias, aunque se ha requerido realizar diversos recordatorios durante el periodo de implantación. Gracias a este protocolo se ha evitado informar resultados de Cloro falsamente elevados.

#### Bibliografía:

- SEQC. Cloruro [Internet]. Labtestsonline. 2020. [Consultado 10 May 2023]. Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/cloruro>
- Roche. eLabDoc [Internet]. elabdoc-prod.roche. 2022. [Consultado 10 May 2023]. Disponible en: <https://elabdoc-prod.roche.com/eLD/api/downloads/31cb3772-d8f6-ec11-1691-005056a772fd?countryIsoCode=es>

471

## IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE REACTIVIDAD CRUZADA PARA LOS ANÁLOGOS DE INSULINA EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPOGLUCEMIA FACTICIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

J.B. Fructuoso Martínez, F.M. Cabrera Hurtado, J.J. Guirao Óliver, X. Aparisi Domingo, E. Buces Gonzalez, P. Bueno Requena.

Hospital General, Ciudad Real.

**Introducción:** La cuantificación de insulina en suero es importante en la práctica clínica para establecer un diagnóstico de diabetes, evaluar la pauta de tratamiento en pacientes diabéticos, identificar una posible sobredosis o conocer la etiología de una hipoglucemia en pacientes no diabéticos.

Los inmunoensayos han mostrado gran especificidad en

la detección de insulina humana. Sin embargo, la introducción de nuevos análogos ha aumentado la necesidad de valorar su reactividad cruzada. Presentamos un caso en el que la especificidad del inmunoanálisis empleado fue fundamental para poder establecer el diagnóstico etiológico definitivo de hipoglucemia.

**Exposición del caso:** Varón de 44 años que acude a Urgencias por presentar un cuadro hipoglucémico de 48 horas de evolución negando dieta o tratamiento antidiabético. No tiene antecedentes personales o familiares de diabetes mellitus. Se objetiva una glucemia capilar de 45mg/dl iniciándose suero glucosado al 5% con monitorización cada hora.

	Inicial	1 hora	2 horas
Glucemia capilar(mg/dl)	45	82	21
Tratamiento	Suero glucosado 5% 500ml	Suero glucosado 5% 500ml	Glucosmon

Tabla 1. Monitorización hipoglucemia.

A las dos horas sufre un episodio sincopal con necesidad de administración de Glucosmon. Se decide ingreso para estudio de hipoglucemia ante sospecha inicial de hiperinsulinismo endógeno. Se solicita analítica completa donde destacan los niveles de glucosa 40mg/dl(70-110), insulina 16.3mU/ml(2.6-24.9) y péptido C 0.335ng/mL(1-4). La insulina se encontró dentro de la normalidad con un péptido C prácticamente suprimido, descartando el hiperinsulinismo endógeno y planteando una posible hipoglucemia facticia. Se interrogan al paciente y a su mujer negando cualquier tipo de medicación. El paciente ingresa en UCI por constantes síncope hipoglucémicos. Se inicia glucosado al 40%, tratamiento con Diazóxido y se realiza un TAC abdominal que resulta normal.

Desde el servicio de Análisis se envía una alícuota de la muestra inicial a un Laboratorio externo para confirmar los resultados. El péptido C se mantuvo, pero los niveles de insulina fueron muy dispares, 3000 mU/mL, indicando una administración exógena. Finalmente se realizó una interconsulta con Psiquiatría donde se certificó psicopatología aguda e intento de suicidio.

**Discusión:** La hipoglucemia facticia es un atentado deliberado para provocar niveles séricos bajos de glucosa con el uso de insulina o de agentes hipoglucemiantes orales.

La reactividad cruzada es un fenómeno asociado a la especificidad de los anticuerpos usados en el ensayo para determinar la concentración de un analito. Dependiendo de la técnica, la insulina humana puede presentar cierta reactividad cruzada con sus análogos comerciales. Nuestro Laboratorio utiliza el módulo e801 del analizador COBAS 800 (Roche Diagnostics) que emplea una técnica de electroquimioluminiscencia, siendo el ensayo con menor reactividad cruzada (<0,02%) para los análogos de insulina. Ante esta situación, se realizó una nueva medición en el módulo Architect (Abbot Laboratories) que utiliza una técnica similar, pero con mayor reactividad cruzada (75% insulina aspartato, 83% glargina y 100% lispro) pudiendo establecer el diagnóstico definitivo. Desde ese momento, se introduce un comentario en los informes del Laboratorio asociado a la insulina para advertir al Clínico que nuestros analizadores detectan exclusivamente insulina humana y ante sospecha de administración exógena, se contacte con el especialista.



**Bibliografía:**

- Nalbantoğlu Elmas Ö. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014 Dec;6(4):258-61. doi: 10.4274/Jcrpe.1492.
- Dayaldasani A. Cross-reactivity of insulin analogues with three insulin assays. *Ann Clin Biochem.* 2015 May;52(Pt3):312-8. doi: 10.1177/0004563214551613.
- Ismail AA. Insulin analogues as a new example of interference in insulin assays. *Ann Clin Biochem.* 2016 Jan;53(Pt 1):181-2. doi: 10.1177/0004563215590165.

472

**ÍNDICE LIPÉMICO COMO CRIBADO ADICIONAL EN LA DETECCIÓN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**

Á. Arrabal Alonso, V. Marcos De La Iglesia, C. Andrés Ledesma, B. Moreno González, L. Pérez García, M.T. García Valero, B. Casado Pellejero, A.I. García Sánchez.

*Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.*

**Introducción:** Las interferencias analíticas más frecuentemente observadas en el laboratorio son la hemólisis, ictericia y lipemia. La lipemia se define como la turbidez de la muestra causada por la acumulación de lipoproteínas, principalmente VLDL y quilomicrones (partículas compuestas por un alto porcentaje de triglicéridos). Esta interferencia puede ser eliminada por diferentes métodos, permitiendo informar el analito afectado.

Por otro lado, las gammapatías monoclonales, son causa de múltiples interferencias, en especial las que presentan isotipo IgM. Al ser la inmunoglobulina de mayor tamaño (900 kDa, secretada como pentámero), en muestras con niveles elevados de IgM, algunos analizadores lo detectan como turbidez dando lugar a una falsa lipemia.

**Objetivos:** Estudiar la utilidad del índice lipémico como método adicional de detección de gammapatías monoclonales con isotipo IgM en analíticas de bioquímica rutinaria.

**Material y métodos:** Según el protocolo de interferencias analíticas implantado en nuestro laboratorio, todas las muestras que dan algún grado de lipemia en el analizador, se comprueban visualmente con el objetivo de detectar falsas lipemias (suero sin turbidez). Si la lipemia es falsa, se diluye el suero y se repiten las pruebas afectadas junto a la lipemia, hasta eliminar la interferencia. Independientemente de las pruebas que afecte, se revisa el historial del paciente para comprobar si tiene antecedentes de gammapatía monoclonal. En caso negativo, se amplía la analítica (proteínas séricas, inmunoglobulinas y proteinograma) añadiendo a la petición el comentario "Debido a las interferencias observadas en la determinación de pruebas bioquímicas se realiza el análisis de proteínas séricas y proteinograma por sospecha de gammapatía".

Los índices séricos son determinados en todas las analíticas (Atellica Solution®). Desde el SIL Modulab, se filtraron las peticiones comprendidas entre el 1/04/22 al 1/04/23 (1 año) con lipemia repetida o con algún grado de lipemia. Se revisó si eran lipemias verdaderas o falsas (registrado en el sistema informático). De éstas últimas, se estudió si eran casos de gammapatía ya conocida o detectados por el laboratorio a raíz de la interferencia. Por

último, se recogieron los isotipos obtenidos por inmunotipado.

**Resultados:** En este período, de un total de 248294 peticiones, 183(0.1%) presentaron lipemia, correspondientes a 110 pacientes. De éstos, el 51%(56) eran falsas. De esas falsas lipemias, el 39%(22) eran gammapatías monoclonales ya conocidas y un 61%(34) fueron casos detectados desde el laboratorio. De éstos últimos, un 30%(10) fueron detectados durante este período. Todos presentaron niveles elevados de IgM. Los isotipos determinados por inmunotipado se recogen en la tabla.

Isotipo/otros	%Falsas lipemias (n)
IgM Kappa	66.0%(37)
IgM Lambda	23.2%(13)
IgM Kappa+IgM Lambda	3.6%(2)
IgM Lambda+IgG Kappa	1.8%(1)
Hipergammaglobulinemia policlonal	3.6%(2)
Proteinograma normal (IgM elevada)	1.8%(1)

**Conclusión:** Las falsas lipemias ayudaron a detectar gammapatías monoclonales con isotipo IgM en un 95% de casos, por lo que la determinación de este parámetro tiene un valor añadido. Se evidencia la necesidad de seguir aplicando este protocolo así como el papel del laboratorio clínico.

Frecuentemente el mieloma múltiple es precedido de una gammapatía monoclonal de significado incierto, por lo que es importante su detección precoz.

**Bibliografía:**

- Caballero Sarmiento R. Un método de detección de gammapatías monoclonales de IgM en un analizador. *Revista del Laboratorio Clínico.* 2013; 6(2): 55-59.
- Fliser E. Investigation of unusual high serum indices for lipemia in clear serum samples on Siemens analysers Dimension. *Biochemia Medica.* 2012; 22(3):352-62.
- Fernández-Prendes C et al. Manejo de muestras lipémicas en el Laboratorio Clínico. *Avances en Medicina de Laboratorio.* 2023; 4(1): 16-27.

473

**INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA MEDICIÓN DE NORMETANEFRINA EN PLASMA POR LC-MS/MS. VERIFICACIÓN DE INTERVALOS DE REFERENCIA**

E. Martínez Chávez, R. Pliego Morante, Á. Martínez Ortega, H. Méndez Del Sol, O. Rodríguez Fraga, M.G. Serrano Olmedo, P. Fernández Calle.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** La medición de metanefrinas libres en plasma: metanefrina y normetanefrina, es una de las pruebas con mayor rendimiento diagnóstico en la detección de feocromocitoma y paraganglioma (PPGL) presentando ventajas a las aminas biógenas en orina al no requerir orina de 24 horas y presentar mayor estabilidad. La cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS) es el método de referencia, por su alta sensibilidad y especificidad<sup>[1]</sup>, aunque los resultados están influenciados por factores preanalíticos, como la posición durante la extracción sanguínea (sedestación/decúbito

supino). Además, algunos estudios han evidenciado que la concentración de normetanefrina aumenta fisiológicamente con la edad<sup>[2]</sup>.

Dada la complejidad para establecer intervalos de referencia biológicos (IRB) propios, el Clinical Laboratory Standards Institute propone la verificación de la transferencia de IRBs establecidos por otro laboratorio. La elección de IRBs con mismas condiciones preanalíticas y metodológicas, y ajustados por edad para normetanefrina, se ve aún más limitada por la poca disponibilidad de estudios publicados.

**Objetivos:** Evaluar la influencia de la edad en la concentración de normetanefrina en nuestra población y verificar la transferibilidad de IRBs ajustados por edad publicados en la literatura.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de resultados de normetanefrina entre febrero 2021-diciembre 2022. La extracción se realizó en decúbito supino en tubos K3-EDTA (BD Vacutainer®). La cuantificación se realizó en un espectrómetro de tándem masas acoplado a cromatógrafo de líquidos (MS-6470, 1290 Infinity II; Agilent Technologies. Kit comercial: MassChrom® Free Metanephrines in plasma, Chromsystems).

Se seleccionó como muestra de referencia de nuestra población a pacientes con resultados inferiores al IRB utilizado en nuestro centro (insert del proveedor: <196 ng/L) y se agruparon por edad (<40, 40-60 y >60 años). Para evaluar la influencia de la edad se calculó concentración media (SD) en cada grupo. Para verificar la transferibilidad, se compararon los resultados de la muestra de referencia con los IRBs seleccionados tras una búsqueda bibliográfica (Martínez-Morillo E. et al<sup>[3]</sup>): <129 ng/L <40 años, <188 ng/L 40-60 años, <223 ng/L >60 años y se consideró transferible cuando >95% de los resultados se encontraban dentro de los IRBs de la literatura. Se revisaron las historias clínicas en los casos discordantes. Los datos se obtuvieron del sistema de información del laboratorio y fueron analizados estadísticamente con STATA-17.

**Resultados:** Se revisaron 636 resultados de normetanefrina de 523 pacientes (60,8% mujeres), media de edad 54 años (SD±16,2). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de edad. Los IRBs fueron transferibles excepto en <40 años. Las discrepancias en todos los grupos consistieron en valores dentro del IRB utilizado en nuestro centro, pero superiores al IRB ajustado por edad, comprobándose en la historia clínica que ningún paciente fue diagnosticado de PPGL.

	n	Metanefrina (SD) ng/L	Resultados dentro de IRBs
<40 años	112	87,3(41,6)*	82,4%
40-60 años	255	100(39,5)*	98,4%
>60 años	197	112,6(39,2)*	100%

\*T de Student: P<0.001.

**Conclusión:** Los resultados confirman que la normetanefrina en nuestra población aumenta con la edad. Los IRBs seleccionados de los publicados no son transferibles a nuestra población en todos los grupos estudiados. Es recomendable la verificación de IRBs antes de su transferencia incluso cuando las condiciones preanalíticas y metodológicas son las mismas.

#### Bibliografía:

- García-Carbonero R. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and

paragangliomas. Clin Transl Oncol. 2021 Oct;23(10):1995-2019.

- Martínez-Morillo E. Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2019 May;66(5):312-319.
- CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document EP28-A3c (2008).

#### 474

### INFLUENCIA DE LA HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE DISTINTAS MAGNITUDES BIOQUÍMICAS

P. Ramos Mayordomo, M. Baladrón Segura, M. Capilla Díez, B. Calvo Antón, M. Fernández García, N. Fernández García, L. Martín Rodríguez, R.M. Lobo Valentín.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

**Introducción:** La prevalencia de las muestras hemolizadas supone hasta un 3,3%. Existen dos tipos de hemólisis, *in vivo* e *in vitro*, siendo la *in vitro* la causante de interferencias exógenas. En este caso es importante establecer los puntos de corte a partir de los cuales no informar las magnitudes que se encuentren interferidas y saber el efecto que produce en el resultado. De forma que en el informe de resultados se indique la presencia y el efecto de la interferencia, aportando así valor añadido a la fase postanalítica.

**Objetivo:** Estudio de la interferencia por hemólisis en la determinación de 25 magnitudes bioquímicas y verificación de la información comunicada por el fabricante en el analizador AU5800 (Beckman Coulter).

**Material y método:** Siguiendo el procedimiento de la SEQC<sup>ML</sup>(1), se preparó un hemolizado, a partir de sangre heparinizada, con una concentración de hemoglobina de 10 g/dL y 20 mL de un *pool* de sueros con concentraciones de las magnitudes cercanas a los valores de decisión clínica. Las muestras seleccionadas estaban exentas de hemólisis, concentraciones elevadas de bilirrubina y triglicéridos. A partir de esto, se prepararon dos sueros base, sin y con interferente, y 8 diluciones con concentraciones crecientes de interferente. Las diluciones fueron procesadas por duplicado en un AU5800 (Beckman Coulter).

Se calculó la media de los resultados y el porcentaje de interferencia para cada dilución: % Interferencia =  $100 \times (C_{\text{dilución}} - C_1) / C_1$ , siendo  $C_{\text{dilución}}$  = concentración dilución con interferente y  $C_1$  = concentración dilución 1 sin interferente.

**Resultados:** Las magnitudes estudiadas fueron ácido úrico, ALT/GPT, albúmina, amilasa, AST/GOT, calcio, cloro, CK-total, colesterol-HDL, colesterol-total, creatinina, fosfatasa alcalina, fosfato, GGT, glucosa, hierro, lipasa, LDH, magnesio, potasio, PCR, proteínas, sodio, triglicéridos y urea.

Se evaluó la existencia de interferencia y se consideró significativa cuando el porcentaje de la misma superaba el 10%, según recomendación del fabricante.

Los resultados obtenidos nos muestran interferencia significativa positiva, a partir del índice de hemólisis (IH) indicado, en 8 magnitudes de las 25 estudiadas: ALT/GPT (IH=4), AST/GOT (IH=1), CK-total (IH=4), colesterol-total

(IH=3), fosfato (IH=4), LDH (IH=0), magnesio (IH=4) y potasio (IH=3).

Por otro lado, al contrastar la información del fabricante, comprobamos que existe correspondencia entre IH y concentración de hemoglobina libre. Sin embargo, hay discrepancias entre el porcentaje de interferencia comunicado por el fabricante y los resultados del estudio. En el caso de ALT/GPT, colesterol-total, CK-total, fosfato y triglicéridos la interferencia obtenida es mayor a la indicada y, en el caso del cloro y sodio, el porcentaje de interferencia obtenido es muy bajo por lo que no es necesario evitar muestras hemolizadas.

**Conclusiones:** La hemólisis es una interferencia importante a tener en cuenta para garantizar la toma de decisiones clínicas adecuadas. Por ello, los laboratorios deben verificar las especificaciones declaradas por los fabricantes.

En base a los resultados obtenidos, se estableció la siguiente regla en el sistema informático del laboratorio: anular el resultado de las magnitudes a partir del IH que causa interferencia significativa y, con IH menor, poner en el informe un comentario indicando la sobreestimación del resultado por muestra hemolizada.

#### Bibliografía:

1. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC<sup>ML</sup>. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documentos de la SEQC<sup>ML</sup>: 2014; 21-26.
2. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3<sup>a</sup> ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
3. Gómez Rioja R, Alsina Kirchner MJ, Álvarez Funes V, Barba Meseguer N, Cortés Rius M, Llopis Díaz MA, Martínez Bru C. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Rev Lab Clin. 2009; 2(4): 185-195.

## 475

### INFLUENCIA DEL TIEMPO: ESTABILIDAD DE LA SANGRE OCULTA EN HECES

I. Ruiz Artero, A. Barranco Almohalla, J. García Roncero, L. López Montoro, I. González García.

Hospital Universitario, Guadalajara.

**Introducción:** El test de sangre oculta en heces (SOH) es una prueba sencilla que cuantifica la cantidad de sangre presente en una muestra recogida de heces. Es un método muy importante para detectar tempranamente el cáncer colorrectal, una de las principales causas de muerte por cáncer. La detección precoz del cáncer colorrectal aumenta significativamente las posibilidades de supervivencia y morbilidad.

**Objetivo:** Evaluar la estabilidad de las muestras utilizadas en nuestro laboratorio para detectar la presencia de SOH y comparar si se hubieran clasificado correctamente o no, si el test se hubiera hecho a días posteriores.

**Materiales y métodos:** Se seleccionaron 97 muestras de SOH que una vez hecha su determinación se mantuvieron refrigeradas a 4°C. Posteriormente se realizaron las determinaciones de SOH a día 3 y 7.

Como valor de referencia de la SOH tenemos dos: uno

para el cribado de cáncer de colon y otro para el diagnóstico y seguimiento. Siendo 99 y 75 respectivamente

La determinación de SOH se realizó mediante el analizador OC-Sensor 10 de Palex Medical que se basa en un inmunoensayo utilizando látex.

**Resultados:** De las 97 muestras analizadas, se obtuvieron discrepancia en 9. Dependiendo del punto de corte las discrepancias serían las siguientes.

75:

Muestras	Día 1	Día 3	Día 7
1	Negativo	Positivo	Positivo
2	Negativo	Negativo	Positivo
3	Negativo	Positivo	Negativo
4	Negativo	Positivo	Positivo
5	Positivo	Positivo	Negativo
6	Negativo	Negativo	Positivo

Diferencias:

- Día 1- 3: 3 determinaciones han dado resultados distintos a las del día 1, es decir un 3.09%. Las 3 han sido de pasar de un grupo que consideraríamos negativo a un positivo.
- Día 1- 7: 5 muestras han dado un resultado distinto a los del día 1, lo que correspondería a un 5.15%. De las 5, 4 habrían pasado de un grupo negativo a uno positivo y 1 al revés.

99:

Muestras	Día 1	Día 3	Día 7
7	Positivo	Positivo	Negativo
8	Negativo	Positivo	Positivo
5	Negativo	Positivo	Negativo
9	Negativo	Positivo	Positivo

Diferencias:

- Día 1- 3: las diferencias son las mismas que las que hay entre el día 1- 3 con el punto de corte 75.
- Día 1- 7: 3 muestras han dado un resultado distinto a los del día 1, lo que correspondería a un 3.09%. De las 3, 2 habrían pasado de un grupo negativo a uno positivo y 1 al revés.

**Conclusiones:** Según los resultados observamos que hay diferencias, siendo menores a día 3 que a 7. La mayoría de las discrepancias (todas en el caso del día 3) no resultarían dañinas clínicamente ya que se le harían pruebas complementarias para afianzar el diagnóstico. A día 7 nos encontramos que hay muestras que pasan de positivo a negativo, esto si resultaría perjudicial para el paciente puesto que no se le harían más pruebas. Por tanto, no se debería de realizar la determinación 7 días después de la recogida.

**Bibliografía:**

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Screening Tests. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests-used.html>
2. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2014; 370: 1287-1297.

476

### INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DOS MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE CREATININA

I. Veloso Rodríguez, E. Ferreira Alonso, C. De Paz Poves, B. Prieto García, P. Isidro Marrón, A. Pérez Aldama, A. Fernández Fernández.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** La creatinina es una prueba fundamental para el estudio de la función renal y para el cálculo del filtrado glomerular del paciente mediante el empleo de ecuaciones como la CKD-EPI. Por su bajo coste y simplicidad, el método de Jaffé (picrato alcalino) es el más empleado para su determinación. Sin embargo, este método presenta un inconveniente muy importante que es su falta de especificidad, por lo que actualmente se recomienda emplear métodos basados en reacciones enzimáticas, que presentan mejor precisión, límites de detección más bajos y menos interferencias. A pesar de estas recomendaciones, en España sólo una minoría de laboratorios utiliza métodos enzimáticos para la determinación creatinina, tal y como se refleja en los informes anuales de los Programas de Garantía de la Calidad de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC) de 2021.

En el Laboratorio de Respuesta Rápida de nuestro hospital se utiliza de forma rutinaria un método de Jaffé compensado, y un método enzimático en los casos en los que el resultado de creatinina sea inferior al límite de detección.

**Objetivo:** Evaluar la transferibilidad entre el método de Jaffé y el método enzimático para la determinación de creatinina en plasma o suero.

**Material y métodos:** Para el estudio de comparación de métodos se utilizaron 41 muestras de plasma o suero de pacientes, en un rango de concentraciones de creatinina de 0,21 a 7,54 mg/dL. Se descartaron las muestras con concentraciones elevadas de glucosa, con hemólisis, ictericia o lipemia, así como aquellas correspondientes a pacientes con tratamiento intravenoso con metamizol, para evitar posibles interferencias en alguno de los métodos a estudio. Las muestras se procesaron con las técnicas CREJ (método de Jaffé) y CREA (método enzimático), en un módulo c501 de un analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics). El tratamiento estadístico de los datos se realizó aplicando el método de Passing-Bablok utilizando el programa MedCalc.

**Resultados:** Considerando la concentración de creatinina medida por el método de Jaffé la variable independiente y la concentración de creatinina determinada por el método enzimático la variable dependiente, los resultados obtenidos en el estudio de comparación son:

Ecuación de la recta (CREJ-CREA)	$y = 0 + x$
Coefficiente de correlación	0,9992
<b>Diferencias sistemáticas</b>	
Ordenada en el origen	0
IC 95%	-0,0091 a 0,019
<b>Diferencias proporcionales</b>	
Pendiente	1
IC 95%	0,972 a 1,015

**Conclusión:** En el estudio realizado se observa que la medición de la creatinina por el método enzimático muestra una buena concordancia con la medición por el método de Jaffé. A la vista de estos resultados podemos concluir que ambos métodos son transferibles.

#### Bibliografía:

- Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. Clin Biochem Rev. 2006 Nov;27(4):173-84.
- Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. Eur J Intern Med. 2020 Feb;72:9-14.
- Jassam N, Weykamp C, Thomas A, et al. Post-standardization of routine creatinine assays: are they suitable for clinical applications. Annals of Clinical Biochemistry. 2017;54(3):386-394.

477

### INTERCHANGEABILITY ANALYSIS OF FREE T4 RESULTS BETWEEN ROCHE ELECSYS FREE T4 III AND ELECSYS FREE T4 IV REAGENTS

C. Ponga Palacio<sup>1</sup>, B. Martínez Pérez<sup>1</sup>, C. Valladares Gómez<sup>2</sup>, G. Mugertza Berastegi<sup>1</sup>, I. Naharro Villafañe<sup>1</sup>, I. Roda Martínez<sup>1</sup>, S. Bilbao De La Vega<sup>1</sup>, C. Mar Medina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo.

**Introduction:** The primary function of the thyroid gland is the synthesis and release of the triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4). Thyroid hormones play an important role in the organism development. In the initial management of thyroid dysfunction, the interpretation of the values of TSH and thyroid hormones allows us to know its etiology.

Thyroxine (T4) hormone is the main hormone secreted. It circulates in two forms: free and bind to proteins (thyroxine-binding globulin (TBG), prealbumin and albumin). The free hormone is the biologically active T4 (FT4) and the one which must be determined.

**The aim:** To date, the Elecsys FT4 III reagent (Ref 07976887190) has been used in our laboratory. The supplier has upgraded the product to Elecsys FT4 IV (Ref 09043284190) which combines an increased tolerance to biotin and the switch to the use of monoclonal antibodies. The objective of this work is to analyze the interchangeability of both reagents.

**Methods:** This study performed on 115 routinely laboratory samples. All of them were centrifuged (3500rpm, 10min) and the FT4 was determined with both FT4 III and FT4 IV reagents in the Cobas 720 analyzer (Roche). Both test use an anti-T4 antibody labeled with ruthenium chelate to determine the concentration of FT4. Subsequently, the results were analyzed using Passing Bablok and Bland Altman. For this, the Statcal program was used.

**Results:** The measurements made on the 115 samples ranged from 0.54 to 2.8ng/dL. The Passing Bablok showed a correlation coefficient (r) of 0.986, a slope of 1 [95%CI: 0.974 - 1.021] and an intercept of 0.06 [95%CI: 0.083 - 0.021]. The regression line obtained was  $y = 1,000x + 0,06$  (y: FT4 III, x: FT4 IV). The estimated X-Y paired mean difference, obtained using the Bland Altman method, was 0.05 [95% CI: 0.059 - 0.0475].

**Conclusions:** Statistic results indicate that there is no

proportional deviation between the analyzed reagents. Despite the presence of a constant deviation, it is considered too low to be taken into account due to the lack of clinical significance variation. The conclusion of this report is that while it is a fact that both reagents are interchangeable, it is also important to point out that the reference values should be reviewed.

#### Bibliografía:

- Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>

478

### INTERCOMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS ALBÚMINA Y CALCIO ENTRE LOS ANALIZADORES ATELLICA SOLUTION® Y EL NUEVO CI 1900®

S. Lapeña García, M. Barrionuevo González, M.D.L.C. Herraiz López, S. García-Valdecasas Gayo, A.M. Moreno Romero, J.M. Gasalla Herraiz.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** Cuando se desea realizar un cambio de método o de instrumento de un analito determinado en los Laboratorios Clínicos acreditados, es imprescindible llevar a cabo un análisis de intercomparación de métodos.

**Objetivos:** Comprobar que los resultados de Albúmina y Calcio medidos por el analizador Atellica Solution®(Siemens) y por el nuevo analizador CI 1900®(Siemens) son intercambiables.

**Métodos:** Para llevar a cabo el estudio de intercomparación de Albúmina y Calcio, tras calibrar y controlar las técnicas en ambos analizadores en base a nuestras especificaciones de calidad, se procedió a seleccionar para cada ensayo 40 muestras de pacientes cuyos resultados estaban repartidos a lo largo de todo el rango de medición. Posteriormente, se analizaron por ambos instrumentos.

Para determinar el grado de acuerdo entre los instrumentos se realizó un análisis de las diferencias medias o Bland Altman y una regresión de Passing Bablok. Los estadísticos se expresaron con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. La evaluación de resultados se llevó a cabo con el programa estadístico Method validator.

#### Resultados:

		Albúmina (g/dL)	Calcio (mg/dL)
Bland Altman	Diferencia	-0.050	0.268
	IC 95%	-0.0.676 – -0.0329	0.229 – 0.308
Passing Bablok	Pendiente (m)	0.987	1.014
	IC 95%	0.965 – 1.005	0.996 – 1.04
	Punto corte (a)	0.00	0.132
	IC 95%	-0.07 – 0.09	-0.080 – 0.296

- Albúmina:** En el análisis de las diferencias de Bland-Altman detectamos un ligero error sistemático constante ya que el intervalo de confianza al 95% de la diferencia media observada no incluye el

cero. En cuanto al análisis por regresión de Passing Bablok no se observaron diferencias sistemáticas de tipo constante ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen incluye el cero y tampoco se observan diferencias sistemáticas de tipo proporcional en base a la pendiente, ya que el intervalo de confianza del 95% incluye el valor uno.

- Calcio:** En el análisis de las diferencias de Bland-Altman y en el análisis por regresión de Passing Bablok, detectamos un ligero error sistemático constante ya que el intervalo de confianza al 95% de la diferencia media observada y el intervalo de confianza al 95% de la ordenada en el origen no incluyen el cero. No se observan diferencias sistemáticas de tipo proporcional en base a la pendiente, ya que el intervalo de confianza del 95% incluye el valor uno.

**Conclusiones:** Las pequeñas diferencias sistemáticas constantes que se han encontrado en los análisis deben ser reevaluadas tras realizar una nueva calibración de los métodos. En cualquier caso, no son diferencias significativas clínicamente, por lo que se puede concluir que los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® son intercambiables para los ensayos Albúmina y Calcio.

#### Bibliografía:

- E. Martínez Morillo, Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Documento K, Fase 3, Versión 2

479

### INTERCOMPARACIÓN ENTRE ECUACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA OSMOLALIDAD SÉRICA

J. Sanchez Fuertes, M.J. Ruíz Álvarez, S. Molina Blas, H.A. Sanz Barriga, B. Beteré Cubillo, A. Pascual Fernández, M.D.L.C. Herráiz López, S. Garcia-Valdecasas Gayo.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La osmolalidad es un parámetro de gran utilidad en el laboratorio de urgencias que permite estudiar el equilibrio hídrico midiendo la concentración de partículas disueltas en un líquido. A parte de ser cuantificada mediante osmómetros, puede ser calculada matemáticamente por diferentes ecuaciones.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es examinar la concordancia entre tres de las ecuaciones más apoyadas por la **Bibliografía:** Worthley et al, Gennari FJ y W.P.U Jackson, siendo esta última la utilizada en nuestro laboratorio.

**Material y métodos:** Para llevar a cabo este estudio se recogieron datos analíticos de 30 pacientes, una vez dado su consentimiento, para poder calcular así las diferentes osmolalidades séricas.

Ecuaciones estudiadas:

- Worthley et al. (1987):  $\text{Osm (mOsm/Kg)} = 2x [\text{Na}] (\text{mmol/L}) + \text{Glucosa (mg/dL)}/18 + \text{Urea (mg/dL)}/6$
- Gennari et al. (1984):  $\text{Osm (mOsm/Kg)} = 1,86 x [\text{Na} + \text{K}] (\text{mmol/L}) + 1,15 x \text{Glucosa (mg/dL)}/18 + \text{Urea (mg/dL)}/6 + 14$
- W.P.U Jackson (1966):  $\text{Osm (mOsm/Kg)} = 2 x [\text{Na} + \text{K}] (\text{mmol/L}) + \text{Glucosa (mg/dL)}/18 + \text{Urea (mg/dL)}/6$

Análisis estadístico: para determinar el grado de acuerdo entre las tres ecuaciones matemáticas se realizó el estudio de las diferencias medias o Bland Altman y regresión de Passing Bablok con Method Validator. Los estadísticos se expresan con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

**Resultados:** El rango de osmolalidad obtenido en los 30 sujetos fue 247,06 – 326,47 mOsm/kg. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

		Worthley - Gennari	Worthley - W.P.U Jackson	Gennari - W.P.U Jackson
<b>Bland Altman</b>	Diferencia	3,44	8,38	4,94
	IC 95%	2,85 - 4,03	7,79 - 8,97	4,62 - 5,25
<b>Passing Bablok</b>	Pendiente (m)	0,974	0,991	1,033
	IC 95%	0,930 -1,023	0,948 - 1,037	1,006 - 1,052
	Punto corte (a)	10,783	10,87	4,708
	IC 95%	-26,88	-2,361 -23,617	-13,547
<b>Coefficiente correlación (r)</b>		0,995	0,995	0,999

**Conclusión:** En la regresión de Passing-Bablok el grado de acuerdo obtenido en el cálculo de la osmolalidad entre las tres ecuaciones es excelente, ya que no se detectan errores sistemáticos ni proporcionales. La diferencia media observada en el análisis de Bland-Altman se considera clínicamente no significativa, por lo que la utilización de cualquiera de las tres ecuaciones es adecuada para el cálculo de este parámetro, siendo la fórmula de Worthley et al la más simplificada y apoyada por otros autores.

#### Bibliografía:

- Faria, D., Mendes, M. A., & Sumita, N. M. (2017). The measurement of serum osmolality and its application to clinical practice and laboratory: literature review. *Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial*. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20170008>
- Jackson, W. R., & Forman, R. F. (1966). Hyperosmolar Nonketotic Diabetic Coma. *Diabetes*, 15(10), 714-722. <https://doi.org/10.2337/diab.15.10.714>
- Rasouli, M. (2016). Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clinical Biochemistry*, 49(12), 936-941. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.06.001>

480

## INTERFERENCIA ANALÍTICA EN PACIENTE SÉPTICO

C. Rodríguez García, I. Ortega Madueño, N. Del Amo Del Arco, R. Ramos Corral, S. Muñoz Madrid, M. García González, L. Arruti Garate, J. Povedano Rosa.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** La septicemia asociada a hemólisis intravascular es una presentación rara, pero frecuentemente letal, de la infección por *Clostridium perfringens*. Debido a la rápida evolución del cuadro, es fundamental un diagnóstico precoz. El laboratorio juega un papel importante

en el diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica y la identificación del microorganismo antes de que el cuadro evolucione a hemólisis masiva.

**Exposición del caso:** Varón de 71 años que acude a Urgencias por fiebre, dolor abdominal y deterioro del estado general de 72h de evolución. Actualmente en tratamiento con quimioterapia por adenocarcinoma de pulmón. A su llegada se solicita analítica en la que destaca aumento de marcadores de sepsis, hiperbilirrubinemia e índice de hemólisis de 2 que impide la emisión del resultado de LDH por interferencia (Ver tabla 1). Se realiza TAC abdominal urgente donde se destacan lesiones hepáticas con abundante contenido gaseoso.

Dada la inestabilidad y mala evolución se descarta tratamiento quirúrgico urgente y es ingresado en UVI para soporte hemodinámico y hemoterápico con transfusión masiva. Se obtienen hemocultivos y se inicia antibioterapia. En las gasometrías POCT destaca importante acidosis láctica.

En las sucesivas muestras llama la atención el color marrón-negro del suero/plasma sin clara diferenciación entre el componente celular y suero/plasma que impiden emitir resultados de bioquímica y coagulación. Ante la sospecha de hemólisis intravascular, se realiza frotis de sangre periférica donde no se observan esquistocitos ni esferocitos. El test de Coombs directo fue negativo.

El paciente fallece a las 12h de su llegada al hospital por coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis. A las 26 horas de incubación, se aísla *C. perfringens* en las botellas anaerobias de hemocultivo.

Parámetro	Basal	+6 h	+12 h	Intervalo referencia
Índice de hemólisis (mg/dL hemoglobina)	100-199	>500	>500	-
Hemoglobina (g/dL)	12.7	5	7.9	12.6 - 17.4
Hematocrito (%)	38.7	8.1	19.5	37-51
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /uL)	294	14	80	150 - 450
Bilirrubina total (mg/dL)	4.4	H	NR	0.3 - 1.3
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.95	H	NR	0 - 0.21
LDH (u/L)	H	H	15483	208-378
PCR (mg/L)	73.3	H	NR	1 - 3
Procalcitonina (ng/mL)	4.66	H	NR	0 - 0.1
pH	NR	7.20	7.12	7.35-7.45
Lactato (mmol/L)	NR	8	10.5	0.1-1.7

H: Resultado no informado por interferencia por hemólisis. NR: No realizado.

Tabla 1. Evolución de parámetros analíticos informados.

**Discusión:** Este caso refleja un paciente con exploración estable a su llegada al hospital y con una evolución tórpida. El pronóstico depende de que el tratamiento se instaure antes de que la hemólisis evolucione.

La coloración marrón-negro del suero/plasma que se confirma, o se intensifica en sucesivas extracciones, debe hacernos sospechar de esta entidad y debe comunicarse al médico peticionario.

La extracción temprana de hemocultivos y la realización de gram directo puede mejorar el pronóstico del paciente.

La discordancia hemoglobina/hematocrito observada es sugestiva de hemólisis masiva y en este contexto es de utilidad informar LDH y bilirrubina como reflejo de la situación in vivo.

La actuación rápida y coordinada de los servicios médicos y laboratorio es crucial para minimizar la letalidad.

#### 481

### INTERFERENCIA ANALÍTICA POR MACRO-TSH: A PROPÓSITO DE UN CASO

T. Madero Jiménez, C. García Lacalle.

*Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.*

**Introducción:** Un aumento de la TSH en presencia de una T4 libre (fT4) normal, generalmente sugiere hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, si la TSH es desproporcionadamente elevada en relación con la fT4, se deben descartar otras causas como la presencia de interferencias en el ensayo que se pueden producir por anticuerpos heterófilos, autoanticuerpos y macromoléculas como la macro-TSH. Macro-TSH (complejo autoinmune formado por TSH unido a una inmunoglobulina G) produce una falsa elevación de la concentración de TSH biológicamente activa.

**Exposición del caso:** Varón de 51 años, que es remitido desde Atención primaria al servicio de Urgencias tras realizarse una analítica en su centro de salud donde se objetivó una TSH muy elevada y una fT4 desproporcionada para esa TSH, con anticuerpos aTPO negativos. Dos días después se repitió la analítica en Urgencias evidenciando una TSH de 141.92 mcU/mL y fT4 0.53 ng/dL (Tabla 1).

Prueba	mayo 2022	octubre 2022	Atención Primaria	Urgencias	Valores referencia
TSH (mcU/mL)	4.08	13.94	167.71	141.92	0.35 - 4.94
fT4 (ng/dL)		0.98	0.43	0.53	0.70 - 1.48
aTPO (U/mL)			0.93	1.06	0 - 6

Las determinaciones fueron procesadas en un analizador Alinity i (Abbott). Debido a los resultados discordantes de la función tiroidea en repetidas mediciones sin síntomas sugestivos de trastorno tiroideo en el paciente, en el laboratorio se barajó la posibilidad de una posible interferencia, por lo que se realizaron los siguientes estudios:

1. Determinación del Factor Reumatoide, que fue normal.
2. Test de diluciones (1/5, 1/10) para TSH, utilizando el diluyente recomendado por el fabricante (Multi-Assay). El resultado fue negativo (Tabla 2).

	Sin diluir	1 / 5	1 / 10
TSH (mcU/mL)	141.9	138.8	172

3. Tratamiento del suero del paciente con HBT (Scantibodies), que fue negativo (TSH suero sin tratar 141.92 mcU/mL, TSH suero tratado 139.5 mcU/mL), lo que nos llevó a descartar la presencia de anticuerpos heterófilos.
4. Tratamiento del suero con polietilenglicol (PEG) 6000 al 25%. La concentración de TSH tras centrifugar a 10800 rpm durante 10 minutos, y analizar el sobrenadante, fue 33.41 mcU/mL, apoyando la presencia de moléculas de macro-TSH (Tabla 3).

	Antes del PEG	Después del PEG
TSH (mcU/mL)	141.92	33.41

**Discusión:** Ante resultados contradictorios en una analítica de inmunoquímica, se debe considerar la posible presencia de interferencias analíticas, y consultar con el clínico para definir las estrategias adecuadas.

El laboratorio debe descartar factores preanalíticos que puedan haber afectado al análisis, confirmar el resultado a través de diferentes métodos, y por último, identificar la causa utilizando el procedimiento analítico apropiado.

En este caso específico de elevación desproporcionada de la TSH en un paciente asintomático, se sospechó de una interferencia, y tras realizar el protocolo de las diferentes pruebas, se determinó la presencia de moléculas de macro-TSH en un paciente hipotiroideo. Este hallazgo demuestra la importancia de seguir un protocolo riguroso para identificar y resolver interferencias analíticas.

#### Bibliografía:

- Jensen D, Mosso L, Fardella C, Campino C. Discrepancia en concentraciones de hormonas tiroideas libres medidas por distintos inmunoensayos. *Chil Endo Diab* 2018;11:103–
- Clara Jimenez García\*, Piedad Ortega Fernández, María Eugenia Torregrosa Quesada, Victoria González Bueno, María Teresa Botella Belda y Rocío Alfayate Guerra Falso hipertiroidismo por interferencia en inmunoanálisis
- CAUSAS DE RESULTADOS DISCORDANTES ENTRE TSH Y HORMONAS TIROIDEAS. Montserrat Mauri Dot, Rocío Alfayate Guerra. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante. SEQC. 2013-2014.

#### 482

### INTERFERENCIA DE ANTICUERPOS HETERÓFILOS EN LA DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA): A PROPÓSITO DE UN CASO

C. García Carro, C.G. Puerto Cabeza, E. Criado Álamo, B. García Rodríguez, G. Hernández De Abajo, M.D.M. Larrea Ortiz-Quintana.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Introducción:** El Antígeno Prostático Específico (PSA) es una glicoproteína formada en la glándula prostática. Su concentración en sangre 4 – 10 ng/ml se relaciona con tumor prostático aunque puede elevarse en otras patologías como hipertrofia prostática benigna, prostatitis, por procesos de

manipulación reciente o biopsia. Es fundamental detectar los posibles errores e interferencias en la determinación de PSA.

**Exposición del caso:** Paciente de 75 años de atención primaria en control rutinario preventivo de cribado de Cáncer de Próstata.

Para la determinación del PSA la muestra es analizada en el equipo DXI 800 (Beckman Coulter) mediante inmunoensayo. En la primera determinación se obtiene un valor superior al límite de detección >151.0, tras la dilución de la muestra, el valor obtenido es inferior al límite de detección <128.0. Ante esta discordancia, se decide procesar de nuevo obteniendo idénticos resultados. Se comunican los resultados al médico peticionario, y corroborando la ausencia de sintomatología en el paciente, se cita de nuevo para repetir las determinaciones. Se repite obteniendo el mismo resultado y se comienza a valorar la presencia de un interferente.

Inicialmente, para comprobar la existencia de una interferencia analítica, se realizaron diluciones seriadas de la muestra sin observarse linealidad, lo que fue compatible con la sospecha de interferencia. Simultáneamente, se envió la muestra a otro hospital de referencia donde se obtuvo resultado dentro del rango de normalidad. Por todo ello, se decidió realizar un tratamiento con un bloqueante de anticuerpos heterófilos. Finalmente, tras el tratamiento, se obtuvo resultado de PSA de 1.5 ng/L (no patológico), concluyendo con que el resultado que obtuvimos inicialmente como patológico fue debido a la presencia en suero de anticuerpos heterófilos interferentes.

Se comunica la presencia de anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente lo que provoca una interferencia en la determinación del PSA. El médico informa de la profesión del paciente como agricultor y de un episodio de mordedura de animal el verano anterior, hecho a partir del cual, el paciente relaciona con problemas en sus determinaciones analíticas.

**Discusión:** La determinación de PSA está sujeta a posibles interferencias analíticas entre las que se encuentra la presencia de anticuerpos heterófilos. Esta interferencia se produce por la interacción de inmunoglobulinas endógenas humanas presentes de forma poco frecuente en el suero de algunos pacientes que han mantenido un contacto estrecho con animales o han recibido inmunoterapia, frente a los anticuerpos presentes en los reactivos utilizados en la técnica de inmunoanálisis.

En el caso presentado, se corrobora la presencia de una interferencia por anticuerpos heterófilos causados posiblemente por la mordedura de un animal. Este hecho hace que el paciente, desde el año anterior, presente interferencias en algunos parámetros analíticos que son determinados al igual que el PSA mediante inmunoensayo.

Se valora desde el laboratorio, ante la sospecha de esta interferencia, la creación de una etiqueta para este grupo "Pacientes con anticuerpos heterófilos" para asegurar la validez de sus resultados y poder utilizar bloqueantes de anticuerpos heterófilos de forma previa a sus determinaciones, mejorando así el rendimiento y calidad de sus resultados analíticos.

#### Bibliografía:

1. Gómez Veiga, F. Papel actual del antígeno prostático específico y otros marcadores en el diagnóstico del cáncer de próstata. Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa), 59(10), (2006), 1069-1082.
2. Clar M. D. Interferencias en inmunoensayos: aspectos

teóricos. Interferencias analíticas en Química Clínica II, Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC), Capítulo 2, (2005), 23-38.

#### 483

### INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE TROPONINA I ULTRASENSIBLE: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Martínez Pons, N. Fañanás Rodríguez, A.M. Villalba Calatayud, M. Téllez Marquès, A.J. Fernández Granja, A.E. Pons Triay, I. Sánchez Jiménez, A. Anguera Hidalgo.

*Hospital Mateu Orfila, Maó.*

**Introducción:** La troponina cardíaca es el biomarcador de elección para el diagnóstico de síndrome coronario agudo debido a su elevada sensibilidad y especificidad de daño miocárdico.

La elevación de la troponina en muestras de sangre sucesivas indica IAM si los síntomas y/o el electrocardiograma del paciente son compatibles con este diagnóstico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existen otras condiciones clínicas diferentes a IAM asociadas a troponinas elevadas como taquiarritmias, crisis hipertensivas, shock/sepsis, miocarditis, disección aórtica, embolismo pulmonar, insuficiencia renal, toxicidad por drogas y otros.

Finalmente, ante valores elevados de troponina persistente, y en ausencia de una justificación clínica, el clínico y el laboratorio deben considerar y descartar la existencia de una posible interferencia analítica.

**Exposición del caso:** Paciente extranjera de 48 años que acude a urgencias por un síncope. Analíticamente destaca una troponina I de 1120.20ng/L (VR<16) sin clínica cardíaca y con resto de marcadores cardíacos normales: CK=68UI/L, CKMB=0.9ng/mL, LDH=179UI/L, AST=15UI/L y mioglobina=35.7ng/mL, y función renal normal.

Debido a la elevación de la troponina cardíaca la paciente queda en observación a cargo de medicina interna, donde le repiten de forma seriada la hsTnI, a las 4 horas (hsTnI=1120.20ng/L), 12 horas (hsTnI=1051.80ng/mL) y 19 horas (hsTnI=987.70ng/mL).

Ante la elevación persistente de troponina y la ausencia de clínica cardíaca, el facultativo responsable se pone en contacto con el laboratorio refiriendo que la paciente afirma tener interferencias con dicho parámetro aunque no dispone de ningún informe que lo acredite.

Se envía la muestra a otro laboratorio para la determinación de hsTnI por una metodología diferente (fluoroimmunoanálisis en el TRIAGE meterPRO de Allere®). El resultado fue <0.010ng/mL (VR<0.020) confirmando así la presencia de una interferencia en nuestro método de medición de troponina I (inmunoensayo quimioluminiscente por micropartículas (CMIA) en Alinty i de Abbott®).

Para completar el estudio, se cuantifica el factor reumatoide (<20 IU/mL) y anticuerpos HAMA (índice de 0.58, VR <1.00), resultando ambos negativos. Además, se realiza una dilución seriada de la muestra y se comprueba que no existe linealidad en la troponina y, que por tanto, existe una interferencia analítica.

Descartada la interferencia por anticuerpos heterófilos (FR y HAMA) y por coágulos de fibrina, se realiza el estudio de recuperación de troponina con polietilenglicol (PEG). La recuperación de hsTnI tras precipitación con PEG es de



0.03%, resultado compatible con macrotroponina.

**Discusión:** La troponina es una herramienta diagnóstica fundamental en los servicios de urgencias, además de un importante marcador pronóstico incluso en pacientes asintomáticos. Resultados falsos positivos tienen el potencial de conducir a intervenciones innecesarias y, por ello, los laboratorios deben estar preparados para investigar posibles interferencias analíticas.

En nuestro laboratorio, la determinación de hsTn I se realiza mediante CMI, y está limitado a posibles interferencias analíticas como la presencia de anticuerpos HAMA, factor reumatoide y formación de macrocomplejos.

En este caso, la interferencia es un inmunocomplejo de TnI-IgG biológicamente inactivo que aumenta la vida media de la troponina produciendo así valores elevados de dicho parámetro en sangre. Mediante precipitación con PEG se confirma la presencia de macrotroponina I.

#### Bibliografía:

- Myocardial infarction redefined. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502–13.
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.
- Documento Interferencias en la medición de troponina. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos.

484

## INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE DíMERO-D

A. Olivencia Ibáñez, A. López Ramal, C. Cabaleiro Otero, M.E. Gómez Martínez, J.M. García López, A. Morales Cuesta, J.L. Muñoz Bravo, A. Septién Martín.

*Hospital General Universitario de Elche, Elche.*

**Introducción:** La fibrina de un coagulo es degradada por parte de la plasmina tras la activación del sistema fibrinolítico produciendo una mezcla de productos, cuya unidad más pequeña es el dímero-D. El dímero-D se encuentra elevado en todas las enfermedades y trastornos con una activación de la coagulación aumentada. La principal aplicación diagnóstica del ensayo de dímero-D es la exclusión de estados tromboembólicos, como la trombosis venosa profunda o el embolismo pulmonar.

**Objetivos:** La presencia de hemoglobina en la muestra provoca resultados falsamente elevados en la determinación de dímero-D con el ensayo INNOVANCE® D-Dimer de Siemens. El objetivo de este estudio es evaluar la magnitud e impacto de la interferencia por hemólisis sobre los resultados de dímero-D con este ensayo.

**Materiales y métodos:** Para la determinación de la magnitud de la interferencia por hemólisis en la medida de dímero-D, se usaron 2 pools de muestras (con dímero-D patológico y normal) y diluciones con concentrado de hemoglobina según el documento técnico de 2013 de la SEQC: "Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia". Además,

se analizaron 37 muestras que llegaron hemolizadas al laboratorio para determinar la hemólisis media que presentan las muestras extraídas para determinación de dímero-D. Todas las muestras utilizadas fueron de plasma 0,109M en citrato sódico. Para la determinación de dímero-D se utilizó el analizador Sysmex® CS-5100 y el reactivo INNOVANCE® D-Dimer de Siemens. Para medir la concentración de hemoglobina se empleó el gasómetro ABL90 Flex Plus.

**Resultados:** El rango de normalidad de dímero-D es 0,00-0,50 µg/dL. Para considerar una sustancia como interferente debe superarse un 10% de interferencia.

La interferencia que produjo la concentración de hemoglobina máxima estudiada en plasma con dímero-D patológico no alcanzó el 8% (Tabla 1). En plasma con dímero-D normal la interferencia fue del 50% (Tabla 2), provocando una elevación de 0,15 µg/dL. Sin embargo, no se tradujo en un valor patológico.

La concentración media de hemoglobina determinada en las 37 muestras estudiadas fue 177 mg/dL (rango 60-470 mg/dL), no superando el rango de concentraciones del estudio.

**Tabla 1.** Interferencia por hemólisis en plasma con dímero-D patológico.

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0,0	24,3	48,5	97,0	194,0	291,0	388,0	485,0
Dímero D (µg/mL)	2,535	2,570	2,600	2,615	2,650	2,655	2,705	2,730
Interferencia (%)	0,00	1,38	2,56	3,16	4,54	4,73	6,71	7,69

**Tabla 2.** Interferencia por hemólisis en plasma con dímero-D normal.

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0,0	24,5	49,0	98,0	196,0	294,0	392,0	490,0
Dímero-D (µg/mL)	0,270	0,275	0,295	0,320	0,350	0,355	0,400	0,420
Interferencia (%)	0,00	1,85	9,26	18,52	29,63	31,48	48,15	55,56

**Conclusiones:** La interferencia que provoca la hemólisis en la determinación de dímero-D no tiene un impacto significativo en el diagnóstico del paciente para valores altos y bajos. Debería tenerse en cuenta en valores próximos al límite del rango de normalidad.

#### Bibliografía:

- SIEMENS, Insert INNOVANCE® D-Dimer, OPBPG03C39 Rev. 12, 2018.
- Linkins, L. A., Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*, 39, 2017, 98-103.
- AEBM, Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia, Documentos de la SEQC Núm. 7, 2014, 21-26.

#### 485 INTERFERENCIA POR HIDROXICOBALAMINA EN ORINA

M. López García, J. Olivas García, J. Martínez Olivares, M. Escalante Reyes, A. Armero Jarava, M.J. Ferri Iglesias.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** Existen numerosas causas de coloración anormal en la orina. Entre las farmacológicas se encuentra la hidroxicobalamina, que es una forma activa hidroxilada de la vitamina B12. Se usa en el tratamiento empírico de la intoxicación por inhalación de humo y cianuros. Una forma poco frecuente de intoxicación por cianuro es la ingestión de almendras amargas, que contiene amígdalina, la cual se metaboliza en glucosa, benzaldehído y ácido cianhídrico.

El cianuro bloquea el transporte de oxígeno al combinarse con el ión férrico de la enzima citocromo oxidasa mitocondrial provocando un metabolismo celular anaeróbico y acidosis metabólica. Aumenta el lactato en sangre, principal indicador sanguíneo de la intoxicación, con síntomas neurológicos y cardiovasculares.

La hidroxicobalamina (principio activo del preparado Cyanokit®) se combina con el cianuro circulante para formar cianocobalamina, un compuesto de coordinación no tóxico que se excreta por la orina. Los pacientes tratados con ella pueden adquirir un color rojo intenso en mucosas y fluidos como suero, plasma y orina, pudiendo interferir con los ensayos de laboratorio, especialmente los basados en espectrofotometría y colorimetría. No existe un consenso sobre la magnitud este tipo de interferencia o cómo manejarla.

**Exposición del caso:** Mujer deportista de 60 años que tras carrera presenta malestar en contexto de ingesta de 5-6 almendras de sabor amargo que encuentra en la zona, tras lo cual comienza con náuseas y vómitos y deterioro del nivel de conciencia, por lo que es llevada a Urgencias. Se descarta ictus por pruebas de imagen.

A su llegada se le realizó una analítica que incluye bioquímica, hemograma, gasometría y coagulación. En la gasometría venosa destaca un lactato de 6.1 mmol/L, que concuerda con intoxicación por cianuro. También se realizó un análisis de anormales y sedimentación en la orina que solo revelaba un valor de 10 U/uL para hemoglobina.

Ante la elevada sospecha de intoxicación se inicia hidroxocobalamina. Se decide ingreso para monitorización. Tras perfusión refiere mejoría clínica del nivel de conciencia y sintomatología así como orinas y piel roja posteriormente. Dos días más tarde, ya establecido el tratamiento, la tira de orina revelaba leucocitos de 100 U/uL, nitritos positivos y hemoglobina de 250 U/uL (máximo). El sedimento mostraba 2-5 leucocitos, 5-10 eritrocitos por campo y bacteriuria moderada.

**Conclusión:** La diferencia de resultados en los análisis de orina antes y después del tratamiento podrían hacer pensar en una interferencia. Existen estudios que afirman la presencia de falsos positivos por cianocobalamina en cetonas, leucocitos, nitratos y hemoglobina en el estudio de tira de orina, sin embargo, no se ha encontrado información descrita sobre nuestro método (fotometría, Cobas u 411).

Las interferencias detectadas por hidroxocobalamina varían de un laboratorio a otro al depender del tipo de ensayo utilizado. Se recomienda obtener muestras del paciente previas al tratamiento que puedan servir de referencia en caso de sospecha de interferencia.

#### 486 INTERFERENCIA POSITIVA POR HEMÓLISIS EN LA PRUEBA DE TROPONINA I ULTRASENSIBLE (ORTHO DIAGNOSTICS)

J.L. Muñoz Bravo<sup>1</sup>, R. Cartagena Brotons<sup>1</sup>, M.E. Gómez Martínez<sup>1</sup>, A. Morales Cuesta<sup>1</sup>, J.M. García López<sup>1</sup>, M.T. Fajardo Gimenez<sup>1</sup>, C. Porras González<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario, Elche; <sup>2</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** La medida en sangre de troponinas cardíacas (cTn) es fundamental para el diagnóstico precoz de síndrome coronario agudo sin elevación ST (SCASEST). Sin embargo, los protocolos actuales para incluir (rule-in) o excluir (rule-out) pacientes con SCASEST se basan en las variaciones mínimas en valores de cTn ultrasensibles en medidas seriadas. Por tanto, es fundamental conocer los posibles interferentes de la técnica, que podrían alterar los resultados de forma significativa.

**Objetivos:** La hemólisis es el interferente más común en las pruebas de laboratorio. El objetivo de este trabajo es definir el impacto de la hemólisis en los resultados de cTn ultrasensible.

**Material y Métodos:** Determinación de cTnI ultrasensible (Ortho Diagnostics) en muestras de plasma heparinizado realizada en VITROS 7600. Se utilizó un pool de muestras con un nivel cercano al percentil 99 de 11 ng/L para población general (12 ng/L hombres, 9 ng/L mujeres) y otro con un nivel superior (18,14 ng/L). La preparación del concentrado de hemoglobina y las diluciones seriadas se realizaron como indica el documento de la SEQC: "Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia". Se consideró significativo un 10% de interferencia, nivel máximo de variación permitido para la técnica en el percentil 99.

**Resultados:** La interferencia por hemólisis en el percentil 99 es positiva, siendo esta superior al 10% a partir de 290 mg/dL de hemoglobina (Tabla 1). El pool de muestras con valor inicial de 18.14 ng/L también sufrió una interferencia positiva superior al 10% con 378 mg/dL de hemoglobina (Tabla 2). La interferencia positiva aumenta al aumentar la concentración del interferente, siendo del 22% a 808 mg/dL de hemoglobina. Estos resultados contrastan con la información ofrecida por la casa comercial que indica una interferencia negativa de -10% a 600 mg/dL de hemoglobina.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que una hemólisis de unos 250-300 mg/dL afectan de forma significativa a los resultados de la cTnI ultrasensible de Ortho Diagnostics a concentraciones cercanas al percentil 99. Estos resultados están en consonancia con resultados previos que sugieren que a valores bajos en plasma heparina puede producirse una interferencia positiva significativa (1). Esto debe ser tenido en cuenta en el estudio seriado de cTnI en pacientes con sospecha de SCASEST.

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0	29	48	86	157	231	290	358
hsTNI (ng/L)	11,4	11,41	11,46	11,67	11,78	11,95	12,88	13,28
I (%)	0	0,09	0,53	2,37	3,33	4,82	<b>12,98</b>	<b>16,49</b>

**Tabla 1:** Interferencia por hemólisis en muestras con niveles de hs-cTnI en el rango del percentil 99.

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dL)	0	44	62	102	171	240	307	378
hsTNI (ng/L)	18,14	18,22	18,55	18,55	18,45	19,01	19,65	20,01
I (%)	0,00	0,44	2,26	2,26	1,71	4,80	8,32	<b>10,31</b>

**Tabla 2:** Interferencia por hemólisis en muestras con niveles de hs-cTnI superiores al percentil 99.

#### Bibliografía:

1. Kavsak, P. A., et al. (2020). Analytical assessment of ortho clinical diagnostics high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 59(4), 749–755.

## 487

### INTERFERENCIAS EN EL PROTEINOGRAMA E INMUNOFIJACIÓN EN PACIENTES TRATADOS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

R. Padilla Berdugo<sup>1</sup>, D. Pérez Torrella<sup>1</sup>, I. Morona Mínguez<sup>1</sup>, E. Paniagua Arribas<sup>1</sup>, J. Bordas Pizarro<sup>2</sup>, P. Relea Sarabia<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital universitario de Móstoles, Móstoles; <sup>2</sup>Hospital universitario de Móstoles, mostoles.

**Introducción:** La electroforesis capilar y la inmunofijación sérica son dos técnicas analíticas que se realizan en nuestro laboratorio, a través de ellas se puede detectar un pico monoclonal en suero e identificar el tipo de inmunoglobulina predominante en cada paciente respectivamente.

Se han observado variaciones en los resultados de electroforesis capilar en aquellos pacientes tratados con fármacos del tipo anticuerpo monoclonal, éste tipo de terapia desarrollada en los últimos años es cada vez más prevalente en el tratamiento de numerosas patologías.

**Objetivos:** El objetivo de nuestro estudio es detectar cambios cualitativos en el proteinograma, es decir aparición de bandas definidas producidas por componentes monoclonales en aquellos pacientes en tratamiento con los siguientes anticuerpos monoclonales. Tocilizumab (AntiIL6), Rituximab(AntiCD20) e Infliximab (antiTNFalfa) administrados durante el año 2020-2021.

**Material y métodos:** Hemos realizado un estudio analítico prospectivo de una cohorte de pacientes en tratamiento con Tocilizumab (AntiIL6), Rituximab(AntiCD20) e Infliximab (antiTNFalfa) administrados durante el año 2020-2021 en nuestro centro.

Se han excluido aquellos pacientes en tratamiento con Tocilizumab IV en dosis única a causa de la patología COVID, por la posibilidad de presentar una alteración en el proteinograma de base de tipo policlonal, también se han excluido aquellos en tratamiento con Rituximab que sean

pacientes hematológicos por su alteración de base en el proteinograma.

Hemos realizado una electroforesis capilar a los pacientes con criterios de inclusión, analizando la existencia de un pico monoclonal en la región gamma y posteriormente confirmando la presencia del componente monoclonal a través de inmunofijación.

**Resultados:** Hemos encontrado la aparición de un probable pico monoclonal en la región Gamma en 24 de los 78 pacientes incluidos en el estudio, a los cuales se les ha realizado una inmunofijación con antisueros del tipo IgG, IgA, IgM, Kappa y Lambda. Se confirma que 4 pacientes presentaban un pico monoclonal en la inmunofijación de tipo IgG Kappa. Dos de ellos estaban siendo tratados con Infliximab y los otros dos con Rituximab.

**Conclusión:** Los anticuerpos monoclonales son estructuras proteicas que se utilizan para tratar diversas patologías inmunomediadas y hematológicas. Debido a que poseen esta estructura proteica, se ha observado in vivo que la concentración sérica de tres anticuerpos monoclonales (Rituximab, Infliximab y Tocilizumab) produce una interferencia en la electroforesis e inmunofijación de proteínas en gel de agarosa. Debido a que los anticuerpos monoclonales son similares estructuralmente a las inmunoglobulinas endógenas, podrían detectarse falsos positivos al someter a electroforesis capilar el suero de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, esta interferencia supone un resultado falso positivo en la detección de componentes monoclonales en la fracción gamma del proteinograma.

Por todo ello es importante el papel del laboratorio clínico en la valoración de estas interferencias y su notificación en el informe de laboratorio.

#### Bibliografía:

1. Muñoz, S.C., Carnicero, M.D., Arriba, R.M., Cuesta, S.D., Pérez, I.P., Cuesta, E.B., & García, M.V. (2017). Interferencias por terapia con anticuerpos monoclonales en electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas. *Revista del Laboratorio Clínico*, 10, 14-20.
2. Joanna Sheldon, Rachel D Wheeler<sup>1</sup> and Ray Powle. Electrophoretic patterns post daratumumab. *Annals of Clinical Biochemistry* 2018, Vol. 55(2) 299–301.
3. Rachel DWheeler, Micsha V Costa, Asante Crichlow Fenella Willis Yasmin Reyah, Sarah E Linstead and Joanne E Morris. Case report: Interference from isatuximab on serum protein electrophoresis prevented demonstration of complete remission in a myeloma patient *Annals of Clinical Biochemistry* 2022, Vol. 59(2) 144–148.

## 488

### LA INCERTIDUMBRE DEL RESULTADO DE CALPROTECTINA FECAL (CF) ASOCIADO A LA FASE PREANALÍTICA

R. Perez Garay<sup>1</sup>, M.P. Alonso Miguel<sup>2</sup>, A.A. Gonzalez Egaña<sup>2</sup>, L.C. Jimenez Ros<sup>2</sup>, P. Conde Rubio<sup>2</sup>, L. Salazar Ibañez<sup>2</sup>, B. Santos Zorrozua<sup>3</sup>, A. El Moutawakil El Alami<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>OSI Ekerraldea Enkarterri Cruces. Hospital Universitario Cruces. *Clinical Analysis Service, Cruces University Hospital. Immunopathology Group, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo*; <sup>2</sup>OSI Ekerraldea Enkarterri

Cruces., Barakaldo; <sup>3</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Bioestadístico – Coordinación científica, Barakaldo.

**Introducción y Objetivos:** La Cf es una proteína fijadora de calcio producida mayoritariamente en los neutrófilos. La Cf es resistente a la degradación bacteriana en el colon y estable hasta siete días a temperatura ambiente sin tampón de conservación. Actualmente es el marcador diagnóstico y de seguimiento en la EI (Enfermedad Inflamatoria Intestinal). Sin embargo, para su determinación, es necesario primero utilizar un dispositivo de extracción. Cada fabricante dispone de un kit con un buffer y protocolo específico de manipulación. Así, la cuantificación del Cf está afectada tanto por la incertidumbre del método analítico como por el error atribuible a la fase preanalítica de la extracción.

El objetivo es el análisis de la repetibilidad y reproducibilidad asociada a la fase de extracción de la Cf.

**Material y Métodos:** Se utilizó el dispositivo de extracción EasyCal® (colector, 2.8 ml de buffer extracción con un stick de 7 anillos para toma de muestra y filtro para eliminar impurezas) y cuantificación por ELISA, Calprest® NG en el analizador DS2® (Vircell Microbiolists), rango de medida 0 - 3000 µg/g.

Se analizaron 1285 resultados informados, que fueron repetidos dos veces, siempre realizando una nueva extracción.

Para la comparación de los resultados informados y sus repeticiones, se aplicó el t-test o Test de Wilcoxon para muestras relacionadas, según siguiera o no una distribución normal. La repetibilidad se analizó por el Modelo de Medidas repetidas (variable continua) y por el análisis de concordancia (variable categórica), índice kappa de Cohen (categorizando los valores informados y sus repeticiones), con el software Rv.4.1.3. (R Core Team 2020)

**Resultados:** Se eliminaron 113 resultados por posible error del operador (diferencia entre resultado informado-repetido > 1500 µg/g). La mediana Q1 Cf informada fué de 112,31 (30-3000) con una mediana de variable de repetición Q1 de 104,28 (28,6-3000). Debido al gran tamaño muestral, no se pudo asumir que las medianas de las dos medidas fueran iguales ( $p_{\text{valor}} < 0,05$  (3.769e-09)). El Intervalo de Confianza de la repetibilidad para muestras continuas fue  $R=0.923$  (CI 0,910-0,935). El análisis de sensibilidad en función del grado de ponderación de ambas medidas fue:

- Índice sin ponderar:  $k$  0,7718 (0,7429-0,8006) Nivel de acuerdo moderado ( $k_{\text{cohen}}$  (0,6-0,79) *McHugh 2012*).
- Índice con ponderación igual:  $k$  0,86019 (0,8414-0,879) Nivel de acuerdo excelente ( $k_{\text{cohen}} > 0,75$ ) *Fleiss, Levin and Paik 2013*.
- Índice con ponderación cuadrática:  $k$  0,9248 (0,9127-0,937) Nivel de acuerdo excelente ( $k_{\text{cohen}} > 0,75$ ) *Fleiss, Levin and Paik 2013*.

**Conclusiones:** El estudio muestra que nuestro método de extracción para la cuantificación de Cf es de confianza, reproducible y preciso.

Es un método con un nivel de concordancia muy bueno.

#### Bibliografía:

- Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012 Oct; 22(3): 276–282. Published online 2012 Oct 15. [L. McHugh](#).
- *Statistical methods for rates and proportions*. Chapter 4. Wiley. Fleiss, J. L., Levin, B., & Paik, M. C. (2013)

489

## MEDICIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA POR MÉTODOS ENZIMÁTICOS, COMPARACIÓN CON HPLC

E. Melguizo Madrid, C. Cañavate Solano, A.J. Reche Martínez, M. Mayor Reyes, J.D. Santotoribio Camacho.

*Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real.*

**Introducción:** El diagnóstico de la La diabetes *mellitus* (DM), tanto tipo 1 como 2, es una herramienta esencial de laboratorio clínico, ante el aumento de casos debido al estilo de vida occidental. El aumento de casos en población joven y los casos no detectados hacen esencial pruebas rápidas, seguras y automatizadas para mejorar el diagnóstico. La DM comienza con resistencia a la insulina, pudiendo mostrar hipoinsulinemia para la demanda periférica, ocasionando una hiperglucemia permanente.

El reto de laboratorio clínico actual con la hemoglobina glicada ( $HbA_{1c}$ ) no es solo el control metabólico de la DM, sino ser útil en el diagnóstico. Si bien el estándar de oro para su medición es la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), están surgiendo nuevas técnicas de medida automatizadas que ofrecen resultados de calidad.

Presentamos un estudio de comparación de medida de  $HbA_{1c}$  por HPLC (HA-8180V/T – Menarini) y enzimático (Abbott, Alinity C).

**Objetivos:** Comprobación de la correlación y concordancia entre dos métodos de medida de  $HbA_{1c}$  por HPLC y método enzimático.

**Material y método:** Se midió  $HbA_{1c}$  de 465 pacientes consecutivos por HPLC (HA-8180V/T – Menarini) y por método enzimático (Abbott, Alinity C). En todas las muestras analizadas en una sola tanda de trabajo, se emplearon los mismos lotes de reactivos en todas las determinaciones.

**Análisis estadístico:** Para el análisis estadístico se emplearon los programas Microsoft Excell y MedCalc Versión 12.5.

Para el estudio de correlación y concordancia de muestras se han calculado la correlación de Passing-Bablok y análisis de diferencias por Bland-Altman.

**Resultados:** Las medias de los valores de  $HbA_{1c}$  oscilaron entre el 6,16% (45 mmol/mol, HPLC) y el 6,05 % (44 mmol/mol, electroforesis).

La comparación de los resultados obtenidos mediante los métodos enzimático y HPLC no mostró diferencias estadísticamente significativas. La diferencia entre las medias obtenidas por HPLC y el método enzimático fue de 2,05% ( $P = 0,001$ ), sin diferencias de significación estadística. Las correlaciones entre cada uno de los métodos por Passing-Bablok mostró coeficientes  $R^2$  0,939; Además, la evaluación de las diferencias mediante la representación gráfica de Bland-Altman permite comprobar una concordancia muy buena entre ambas, con la inclusión el cero.

**Conclusiones:** En este estudio se comprueba que comparado con el estándar oro (HPLC) de medición de  $HbA_{1c}$ , el método enzimático presenta buena correlación y ninguna diferencia significativa. Ambos métodos presentan muy buena concordancia entre los resultados. Además presenta la ventaja de estar completamente automatizado e integrado dentro de la cadena de automatización del laboratorio. Por tanto, este método enzimático podría utilizarse de la misma forma que la HPLC para el diagnóstico y seguimiento de la diabetes.

**Bibliografía:**

- Cas Weykamp HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*; 2013 Nov;33(6):393-400. doi: 10.3343/alm.2013.33.6.393.
- Federica Braga, Alberto Dolci, Andrea Mosca, Mauro Panteghini. Biological variability of glycosylated hemoglobin. *Clin Chim Acta*; 2010 Nov 11:411(21-22):1606-10. doi: 10.1016/j.cca.2010.07.030
- María Zulema Chaila et al. Glycosylated Hemoglobin Measurement: Comparison of Three Methods Versus High Performance Liquid Chromatography. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 May;16(3):724-731. doi: 10.1177/1932296821997179

**490****NOVEDADES EN EL MANEJO DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE A TRAVÉS DE NUEVOS BIOMARCADORES DE LABORATORIO**

M.C. Martín Fernández De Basoa, M.T. Concepción Masip, P.M. González Romero, M. Fernández Del Castillo Ascanio, C.A. Marichal Hernández, P.N. Nuñez Vila.

*Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** Hasta ahora, el diagnóstico de lesión cerebral en el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve se basaba en la clínica y la tomografía computerizada de cráneo (TCc). Las evaluaciones neurocognitivas, como la escala Glasgow (GW), son subjetivas y difíciles de realizar en pacientes con alteración mental, estado de embriaguez o barreras lingüísticas. Alinity i TBI es el primer análisis en sangre con marcado CE que ayuda a descartar lesiones neuronales/gliales en adultos con sospecha de TCE leve.

**Objetivo:** Evaluar TBI como marcador de descarte de lesión neuronal/glial en los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias Traumatológicas por sospecha de TCE leve. Evaluar si su implantación mejora la optimización y eficiencia de la atención en Urgencias.

**Material y método:** La prueba TBI se puso en marcha el 19/12/2022 realizándose a todo paciente que acude a urgencias con sospecha de TCE leve y cumple los siguientes criterios:

1. Mayor 18 años.
2. GW 13-15.
3. Tiempo transcurrido desde la lesión menor 12 horas.
4. Sin pérdida de conciencia ó menor 30 minutos.

Se excluyeron los pacientes con criterios de TCc (antecedentes neuropatológicos y/o neuroquirúrgicos).

Las determinaciones de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1), necesarias para la estimación del TBI, se realizaron en plasma heparina litio con un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas en un Alinity i tras su llegada al Laboratorio de Urgencias.

Se han revisado todas las Historias Clínicas registrándose: resultado TCc (positivo o negativo según clasificación propuesta por el *Traumatic Coma Data Bank*) y horas de: llegada, solicitud e informe TBI y alta.

Se solicitó al Servicio de Gestión los datos de TCE leve atendidos en Urgencias Traumatológicas durante un año para estimar el tiempo medio de estancia antes del TBI.

**Resultados:** Hasta el 08/05/2023 hemos realizado 86

TBIs (47 mujeres; edad media: 61±21,4 años). Ninguno de los 28 pacientes con resultado negativo presentaron lesiones en la TCc ni regresaron a Urgencias. De los 58 positivos solo 7 mostraron lesión aunque 3 de ellos fueron pacientes jóvenes (25, 26 y 38 años) sin clínica ni alteración en la exploración neurológica que la hiciera sospechar. Hemos evitado 22 TCcs innecesarios (a 6 pacientes con TBI negativo se les realizó TCc por criterio facultativo, persistencia de cefalea o mecanismo traumático de alto impacto). Hemos reducido la estancia media en 1 hora 20 minutos y 31 segundos y en los pacientes con TBI negativo 5 horas 13 minutos y 24 minutos.

**Conclusión:** La prueba TBI se presenta como un excelente marcador, objetivo y cuantificable, para descartar lesiones neuronales/gliales en pacientes con sospecha de TCE leve.

Cuando se utiliza con los datos clínicos, ofrece a los médicos una tranquilidad que puede ayudarles a dar el alta con mayor confianza y rapidez.

Su implantación ha mejorado la optimización y eficiencia de la atención en las Urgencias de nuestro hospital al evitar la exposición a dosis de radiación con la realización innecesaria de TCcs, optimizar recursos y disminuir los tiempos de espera, la presión asistencial y los costes de las estancias.

**Bibliografía:**

- Diaz-Arrastia R. et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma*. 2014 Jan 1;31(1):19-25.
- Bazarian JJ. et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):782-789.
- Bazarian JJ. et al. Accuracy of a rapid glial fibrillary acidic protein/ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 test for the prediction of intracranial injuries on head computed tomography after mild traumatic brain injury. *Acad Emerg Med*. 2021 Nov;28(11):1308-1317.

**491****OLVIDANDO A JAFFÉ: UNA APUESTA POR LA MEJORA DE PROCESOS**

L. Pastor Murcia, O. Ortiz Pastor, B. Montero-San-Martin, A. Blanquero-Porras, M. Bernal Morillo, A. Alonso Llorente, M. Ibarz Escuer.

*Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.*

**Introducción:** El laboratorio clínico debe proporcionar resultados con la máxima calidad posible, tanto analítica como en términos de procesos, por ello la evaluación del mejor método de análisis es de vital importancia. Se estudió la sustitución de método de la determinación de creatinina sérica, pasando esta de método colorimétrico Jaffé cinético al enzimático, de mayor especificidad, exactitud y precisión.

**Objetivo:** Valorar la mejora de procesos e intercambiabilidad de los resultados obtenidos de creatinina sérica mediante el método cinético Jaffé y el enzimático en el equipo AU5800 (Beckman Coulter).

**Material y método:** Se utilizó como guía el documento de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML) "Recomendaciones para el estudio de la

veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida". Se seleccionaron 3.246 muestras aleatorizadas de sueros de pacientes durante un periodo de 2 meses. Para cada muestra se determinó la creatinina sérica por los dos métodos de forma simultánea. Los métodos estadísticos utilizados fueron el Passing Bablok para el análisis de regresión no paramétrico y el método de Bland-Altman para comparar los dos métodos analíticos sobre una misma variable cuantitativa.

**Resultados:** No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los dos métodos de medida. En el diagrama de Bland-Altman se observó una media de las diferencias obtenidas de -0,00721 (IC -0,0093 a 0,00512), encontrándose el 0 incluido en el intervalo de confianza (IC). En el diagrama de Passing Bablok se obtuvo una pendiente de 0,990 (IC 0,982 a 1,000), incluyendo en el IC el 1, y un valor de intercepción de 0,003 (IC -0,010 a 0,010), incluyendo en el IC el 0. Los controles internos permanecieron dentro de las especificaciones de calidad impuestas por el laboratorio. El nº de calibraciones necesarias para la puesta a punto diaria fue significativamente inferior cuando se usó el método enzimático, adelantando así la hora de puesta en marcha de los equipos.

**Conclusión:** Los resultados muestran que la utilización del método enzimático en sustitución del método Jaffé no supone un cambio para el diagnóstico, seguimiento y evaluación de los pacientes, ya que no existen diferencias significativas entre un método u otro, pudiéndose mantener los valores de referencia establecidos. Por otra parte, la mayor estabilidad del reactivo permite una mejora en el proceso global.

#### Bibliografía:

- Huidobro E. JP. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):344–50.
- Syme NR. Clinical and Analytical Impact of Moving from Jaffe to Enzymatic Serum Creatinine Methodology. *J Appl Lab Med.* 2020;5(4):631–42.
- Sánchez Manrique M. Recomendaciones para el estudio de la capacidad de detección de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. *Quim Clin.* 2004;23(6):439–41.

492

## OPTIMIZACIÓN DE LAS CARGAS DE TRABAJO MEDIANTE LA INTRODUCCIÓN DE NUEVA METODOLOGÍA DE DETECCIÓN Y MEDIDA DE LA PROTEÍNA DE BENGE JONES

S. Pérez Pujalte, P. Lesmes-García Corrales, D. Fatela Cantillo, J.Á. Noval Padillo, J.M. Guerrero Montávez.

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

**Introducción:** La electroforesis de proteínas en orina (AG) con geles de agarosa de alta resolución y la inmunofijación (IF) son análisis de rutina que generalmente se utilizan para el examen y la caracterización de la proteinuria, y en particular para la cuantificación y la identificación de las proteínas de Bence Jones (PBJ). La identificación de PBJ se realiza principalmente mediante IF, mientras que, su cuantificación se realiza por lectura densitométrica del componente monoclonal (CM) en el trazado electroforético. La electroforesis capilar en análisis de orina (EC) está

menos extendida, ya que requiere un pretratamiento de las muestras, pero permite la detección y medida de las PBJ de manera automatizada (incluyéndose el inmunotipado) y reproducible, con una sensibilidad cercana a la IF.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue evaluar dos estrategias de detección y medida de la PBJ, y el impacto en cargas de trabajo de la implementación de una estrategia de cribado de orinas en un escenario de alta demanda.

**Materiales y métodos:** La electroforesis en orina AG se realizó con la tecnología *hydrigel 15 HR* (Sebia, Evry, Francia). Las muestras con concentración baja se concentraron antes de su análisis utilizando columnas Amicon Ultra-0.5. Muestras con concentraciones altas (>150 mg/L) se procesaron sin concentrar. Por su parte, La EC se realizó según el protocolo *Amicon Ultra-4*. Para detectar e identificar la clase de PBJ mediante IF se utilizó el producto comercial Hydrigel 2/4 IF. El estudio estadístico fue realizado con el software SPSS versión 19.0.

**Resultados:** 108 muestras de orina de diferentes pacientes fueron analizadas por ambos métodos (EC y AG). La inmunofijación (método de referencia) estableció 75 muestras negativas, donde no se objetivó bandas monoclonales, y 33 muestras positivas (15 PBJ kappa, 7 PBJ lambda, 6 cadenas pesadas lambda o kappa y 5 casos con asociación de PBJ kappa o lambda con cadena pesada lambda o kappa). El grado de acuerdo entre las dos metodologías fue elevado, presentándose 4 perfiles de orina dudosos con la nueva metodología y que finalmente fueron identificados por la IF como muestras negativas. Se analizó mediante tabla de contingencia los resultados de ratio de cadenas libres en relación con la proteinuria total en 24 horas de los pacientes. De estas, 47 muestras (43,5%) presentaban una ratio negativa y una proteinuria mayor a 150 mg/24horas. El 81% mostraron una IFE negativa, frente a un 19% que presentaron un IFE positiva.

**Conclusiones:** La estrategia de electroforesis capilar (EC) en orina presenta a priori una menor especificidad respecto a la electroforesis de alta resolución en gel de agarosa (AG) que puede requerir la petición de más IF para confirmar los perfiles dudosos en el inmunotipado. Sin embargo, el tiempo de trabajo en ambas estrategias es similar, siendo notables las ventajas para la interpretación y gestión de los trazados electroforéticos en orina. El uso de una estrategia de gestión de la demanda incluyendo los niveles proteínas en orina, ratio de cadenas ligeras libres en suero y CM sérico es una estrategia que permitiría reducir las cargas de trabajo.

#### Bibliografía:

- Vallés-Díez I y cols. Evaluación de la electroforesis capilar como método de detección y medida de la proteína de Bence Jones. *Rev Lab Clin.* 6(2), 2013:60-67.
- Oliveros-Conejero R y cols. Optimización de flujos de trabajo y paneles de cribado para la detección de gammopatías monoclonales malignas. *Adv Lab Med* 1(3), 2020: 20190028.
- Church DL et al. Essential role of laboratory physicians in transformation of laboratory practice and management to a value-based patient-centric model. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* Volume 57, 2020 - [Issue 5](#).

493

**PSEUDOHIPERKALEMIA POR TROMBOCITOSIS. A PROPÓSITO DE UN CASO**

G. Rodríguez Pérez<sup>1</sup>, L. Fueyo Ramirez<sup>1</sup>, C. Gonzalez Calabaza<sup>2</sup>, R. Losa Rodríguez<sup>2</sup>, S.A. Pérez Zaragoza<sup>1</sup>, A. Romero Peña<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero;

<sup>2</sup>Hospital Comarcal Santiago Apostol, Miranda de Ebro.

**Introducción:** El potasio es el principal catión del medio intracelular. Los niveles plasmáticos, regulados en estrecho equilibrio, se sitúan entre 3,5 y 5 mEq/L. La hiperpotasemia se define como una anomalía electrolítica donde la concentración sérica de potasio es superior a 5,5 mEq/L y constituye la alteración electrolítica más importante por su gravedad pudiendo provocar alteraciones cardíacas potencialmente letales.

La pseudohiperpotasemia es una falsa elevación de potasio en sangre producida por hemólisis in vitro. Es característica de enfermedades que cursan con trombocitosis o leucocitosis extremas, en las que durante el proceso de coagulación los leucocitos y las plaquetas, ricos en potasio, lo liberan desde el espacio intracelular al extracelular.

**Exposición del caso:** Mujer de 90 años institucionalizada y pluripatológica. Como antecedentes de interés destacan trombocitemia esencial (JAK2 positivo), diabetes mellitus tipo II, ictus isquémico y deterioro cognitivo. Es remitida al servicio de urgencias por presentar pérdida de peso, astenia, hiporexia y vómitos alimentarios en repetidas ocasiones. Ha presentado un cuadro miccional en las últimas semanas con disuria sin presentar fiebre del que ha estado tratada con ciprofloxacino.

Se solicita desde urgencias estudio hematimétrico, bioquímico y de coagulación. El análisis bioquímico se realiza en una muestra de suero, destacando una hiperpotasemia de 7,07 mEq/L. Se comprueba la normalidad de los índices séricos, así como la inspección visual de la muestra, descartando la presencia de hemólisis. Los valores de creatinina y urea están en rango de normalidad, con un ligero aumento de ferritina y LDH. En el hemograma destaca una elevación de recuento plaquetario ( $1.976 \times 10^3/\text{mL}$ ) y leucocitosis ( $14.500 \times 10^3/\text{mL}$ ).

Se decidió solicitar nueva muestra de suero, con resultado similar (7,01 mEq/L). Dado que nuestro centro no trabaja con tubos de plasma con heparina de litio en urgencias, se solicitó una muestra de sangre total anticoagulada con heparina de litio, utilizada para gasometrías, donde se objetivó una clara disminución (4,54 mEq/L). Por último, se comprobó el valor de potasio en la muestra utilizada para la coagulación, que contiene como anticoagulante citrato sódico, obteniéndose un valor de (4,56 mEq/L). Asimismo, la realización por parte de urgencias del electrocardiograma resultó normal.

**Discusión:** En nuestro caso clínico, la pseudohiperpotasemia se produce por la liberación in vitro de potasio procedente de las plaquetas durante el proceso de coagulación. Entre las causas de pseudohiperpotasemia se encuentran las muestras hemolizadas, presión excesiva de torniquetes, leucocitosis o trombocitosis severas y descenso en la eliminación plaquetaria (espectrométricos).

Esta condición requiere una detección adecuada por el laboratorio ya que su corrección terapéutica podría desencadenar hiperpotasemias severas.

Ante una elevación de potasio con función renal

conservada y ausencia de hemólisis, es fundamental la comprobación por parte del laboratorio del ión mediante su determinación en muestras con anticoagulantes que inhiben la agregación plaquetaria, como son el citrato sódico o la heparina de litio. De esta manera se obtiene la concentración real de potasio, que en nuestro caso estuvo dentro del rango de normalidad, descartando por lo tanto causas patológicas y evitando medidas terapéuticas que podrían tener repercusiones iatrogénicas.

**Bibliografía:**

- keydana jedrzejewska b, wolanska a. rzekoma hiperpotasemia w przebiegu trombocytemii [pseudohyperpotasemia during the course of thrombocytosis]. Pol Arch Med Wewn. 1963;33:331-6. Polish. PMID: 14052396.
- Johnson CM, Hughes KM. Pseudohyperkalemia secondary to postsplenectomy thrombocytosis. Am Surg. 2001 Feb;67(2):168-70. PMID: 11243543.
- Gritter M, Ramakers C, de Man RA, Hoorn EJ, Rotmans JI. Pseudohyperkaliëmie: klinische chemie voor klinici [Pseudohyperkalemia: clinical chemistry for the clinician]. Ned Tijdschr Geneesk. 2022 Jun 20;166:D6040. Dutch. PMID: 35736384.

494

**PSEUDOHIPERKALEMIA FAMILIAR. A PROPOSITO DE UN CASO**

L. López Verde, N. Del Amo Del Arco, R. Ramos Corral, S. Muñoz Madrid, L. Arruti Garate, C. Foncubierta Gutiérrez, C. Pérez Leiva, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** La Pseudohiperpotasemia familiar (PF) es una membranopatía eritrocitaria en la cual los hematíes liberan potasio a bajas temperaturas de forma tiempo dependiente, debido a una mutación en el gen *ABSB6* con un patrón de herencia autosómica dominante. Se estima una prevalencia de hasta el 0.3% y su importancia radica en que puede ocasionar una evaluación incorrecta de los niveles de potasio del paciente y derivar en la instauración de tratamiento y/o realización de pruebas adicionales para establecer el origen de la hiperpotasemia.

**Exposición del caso:** Varón de 68 años, pluripatológico, con historia de carcinoma urotelial de vejiga. Ha recibido varios ciclos de quimioterapia y ahora mantiene tratamiento con Avelumab, Eutirox y Omeprazol. Destaca en analítica extraída en centro periférico de Atención Primaria nivel crítico de potasio de 8.2 mEq/L. Tras descartar interferencias en el proceso analítico, se repite la extracción el día siguiente en servicio de extracciones del Hospital obteniendo un resultado de 4.4 mEq/L. Un mes después, el paciente se repite la extracción en su centro de salud, con un resultado de potasio de 7.2 mEq/L. Ante la sospecha de PF se decide realizar un estudio de simulación de condiciones preanalíticas de la muestra del paciente a tiempos de 2 y 4 horas y temperaturas de 4, 25 y 37°C. La temperatura de 4°C simuló el transporte al laboratorio desde la atención primaria, los 25°C el transporte desde la sala de extracciones del hospital al laboratorio y, por último, los 37°C las condiciones in vivo. De forma paralela, se realizaron idénticas determinaciones en sujeto sano a modo de control negativo (Ver tabla 1). Se observa un incremento en los valores de potasio del

paciente a 4°C a las 2h, más acusado a las 4h, pero no a temperaturas 25°C ni 37°C lo que sugiere que el paciente presente PF. Aunque el diagnóstico definitivo se debe establecer mediante técnicas de biología molecular, este hallazgo es altamente sugestivo de PF.

Tabla 1: Resultados de potasio (mEq/L) según el estudio de simulación de condiciones preanalíticas.

	Basal	2 horas			4 horas		
		4°C	25°C	37°C	4°C	25°C	37°C
Paciente	4.5	6.0	4.5	4.5	6.9	4.7	4.7
Control negativo	3.8	4.1	3.8	3.6	4.2	3.8	3.8

**Discusión:** Se debe sospechar PF en pacientes con hiperpotasemia mantenida en Atención Primaria (o centro de extracción periférico) sin clínica asociada y/o refractaria al tratamiento. También ante discrepancias en el resultado de potasio según el ámbito de extracción de la muestra.

El estudio de simulación de condiciones preanalíticas es una forma fácil y efectiva de orientar el diagnóstico de PF.

El laboratorio clínico juega un papel importante en la detección de esta entidad y el correcto manejo del paciente.

#### Bibliografía:

- Castillo Pérez et al. Hiperpotasemia mantenida en Atención Primaria. Pseudohiperpotasemia familiar. *Adv Lab Med* 2022; 3(3): 308–312.
- Weijue Xiong, Junxian Song, Zhihong Yue, Lin Pei, Yang Liu, Jiangtian Chen, and Hong Chen. Case Report: Familial Pseudohyperkalemia Due to Red Blood Cell Membrane Leak in a Chinese Patient. *Front Med.* (2022); 9: 825174. doi: [10.3389/fmed.2022.825174](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.825174).
- Bawazir WM, Flatt JF, Wallis JP, Rendon A, Cardigan RA, New HV, et al. Familial pseudohyperkalemia in blood donors: a novel mutation with implications for transfusion practice. *Transfusion.* (2014) 54:3043–50. doi: [10.1111/trf.12757](https://doi.org/10.1111/trf.12757).

495

### PSEUDOHIPERTRIGLICERIDEMIA POR DÉFICIT DE GLICEROL QUINASA: A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Sánchez Maggiora, M. Martín Palencia, A. Matilla Gutiérrez, M. Mujika Marticorena, M. Rodríguez Albo, D. Sánchez Ospina, J. Nuñez Rodríguez.

Hospital Universitario, Burgos.

**Introducción:** La determinación de triglicéridos desde el laboratorio clínico se basa en la medida del glicerol tras su hidrólisis enzimática. En general, las concentraciones de glicerol libre en suero de personas sanas en ayunas es baja, de manera que no interfiere con la determinación de triglicéridos. Sin embargo, en casos de déficits enzimáticos, principalmente de la glicerol quinasa (GK), que produce elevación de glicerol en suero se pueden generar interferencias analíticas con la medición de triglicéridos. Se presenta el caso de una falsa elevación de triglicéridos o pseudohipertrigliceridemia debida a la elevación del glicerol endógeno.

**Exposición del caso:** Presentamos el caso de un niño de 9 años que acude al Servicio de Pediatría del hospital

remitido desde atención primaria por presentar valores elevados de triglicéridos en dos analítica rutinarias.

Se pautaron entonces restricciones dietéticas y tratamiento farmacológico con omega 3 y la realización de analíticas cada 5 ó 6 meses. En todas estas analíticas no se detectaron valores alterados de colesterol total ni de HDL o LDL. Tampoco se presentaron alteraciones del perfil hepático, renal, glucemia ni de las hormonas tiroideas. Sin embargo, los niveles de triglicéridos se mantuvieron elevados, incluso aumentaron, a pesar del tratamiento. Adicionalmente, se realizó el genotipado de la apolipoproteína E, resultando en la variante más habitual (Apo E3/Apo E3).

El hecho de que el paciente no presentará un fenotipo compatible con la hipertrigliceridemia detectada, la falta de respuesta al tratamiento y los bajos índices de lipemia de las sucesivas analíticas, hizo sospechar que se podía tratar de una pseudohipertrigliceridemia. Para evaluar esta posible interferencia, se calculó un algoritmo recientemente propuesto que establece una puntuación en base a la edad del paciente, resistencia al tratamiento, glucemia, valores lípidicos o enzimas hepáticas, resultando en un total de 13 puntos sobre 14, lo que resultaba compatible con una posible pseudohipertrigliceridemia.

La medida de glicerol en suero resultó ser de 31 mg/dL (VR: 0,4-2,0 mg/dL) y el análisis de mutaciones del gen GK (glicerol quinasa) reveló una mutación con cambio de sentido no descrita previamente: c.1478T>A, (p.Phe493Tyr) de efecto funcional desconocido. En el análisis genético realizado a los progenitores, se constató que la madre era portadora heterocigota de esta variable, lo cual resulta compatible con una enfermedad recesiva ligada al X.

**Discusión:** Los individuos con déficit de glicerol quinasa corren el riesgo de ser considerados pacientes con hipertrigliceridemia debido a sus altos niveles de glicerol sérico. Los métodos que usan 'blanco de glicerol' serían recomendables en estos pacientes. Sin embargo, estos métodos son infrecuentes en el laboratorio clínico, por lo que este alcohol se suele cuantificar con los triglicéridos, elevando falsamente su concentración y originando errores diagnósticos en pacientes con déficit de glicerol quinasa.

Los criterios de sospecha son las hipertrigliceridemias aisladas en ayunas, la apariencia clara del suero, la falta de respuesta al tratamiento o la discordancia entre el colesterol total y el calculado por la fórmula de Friedewald (válido hasta triglicéridos de 400 mg/dL).

#### Bibliografía:

- Laiquiz- Oneo I. et al. *Glycerol kinase deficiency in adults: Description of 4 novel cases, systematic review and development of a clinical diagnostic score.* *Atherosclerosis* (2020) vol. 315, pag 24-3.

496

### PSEUDOHIPOGLUCEMIA EN PACIENTE DE AVANZADA EDAD POR ELEVACIÓN DE INMUNOGLOBULINA M

M.C. Burgos Ballester, R.V. Melgares De Aguilar Marco, L. Carrasco Parrón, J. Sanz Gómez, M.Á. Iglesias De La Puente, A. González Quintana.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** Se considera hipoglucemia a la situación clínica en la que los niveles de glucosa en sangre se



encuentran por debajo de 70mg/dl, pudiendo resultar potencialmente mortal en casos graves y requiriendo un tratamiento rápido. En algunas ocasiones se trata de una falsa hipoglucemia debida a causas preanalíticas o analíticas. En el primer caso, suele deberse a un retraso en el transporte y análisis de la muestra o a una elevada leucocitosis, produciéndose un consumo de glucosa por las células sanguíneas. En el segundo caso, cabe destacar numerosas interferencias analíticas como la presencia de elevadas concentraciones de proteínas monoclonales, siendo la inmunoglobulina M (IgM) la paraproteína más comúnmente implicada debido a su capacidad para formar polímeros, reduciendo su solubilidad y aumentando la turbidez del suero.

**Objetivos:** Demostrar la causa de las hipoglucemias detectadas en una paciente de 91 años clínicamente asintomática ingresada en marzo de 2023 para el estudio de hipoglucemias graves en ayunas.

**Material y método:** El hallazgo de una hipoglucemia de 33mg/dl en la última analítica de la paciente, tras 4 años de resultados similares pero sin sintomatología hipoglucémica, junto con una concentración de IgM de 2425mg/dl sin conocimiento de valores previos, hace sospechar de una interferencia analítica en la determinación de glucosa por el método enzimático de la hexoquinasa. Con el objetivo de disminuir la interferencia, se realizan diluciones seriadas y, además, se procesa la muestra con polietilenglicol para lograr la precipitación de la paraproteína. Se compara la cinética de reacción de la muestra inicialmente analizada con la de las diluciones y con la de la muestra procesada con polietilenglicol. Por otro lado, se decide contrastar la glucemia obtenida por el método de la hexoquinasa con la obtenida por amperometría.

**Resultados:** En la muestra original la cinética de reacción observada para la cuantificación de glucosa muestra medidas de absorbancia iniciales característicamente altas por el ensayo de espectrofotometría mediante la actividad de la hexoquinasa, siendo responsable de la infraestimación de la glucosa. Sin embargo, en el monitor de reacción para la determinación de la glucosa en la muestra de suero diluida destaca una clara recuperación de las lecturas de absorbancia. Tras el procesamiento de la muestra con polietilenglicol, se logra normalizar la cinética de reacción, siendo prácticamente similar al monitor de reacción que se observa durante la cuantificación de glucosa en una muestra sin interferencia por elevadas concentraciones de IgM. Por último, y para verificar que la interferencia analítica tan solo es responsable de pseudohipoglucemias por el método de la hexoquinasa, se registra una glucemia de 110mg/dl por amperometría.

**Conclusión:** En el caso expuesto se pudo demostrar que las pseudohipoglucemias repetidas en los últimos años eran debidas a una interferencia analítica por elevada concentración de IgM mediante el método de la hexoquinasa, y añadir en el informe un comentario explicativo. Esta y otras interferencias analíticas son específicas de cada técnica y si no son detectadas al monitorizar la cinética de reacción, pueden no ser notificadas por el laboratorio y emitir resultados incoherentes con la situación clínica del paciente.

#### Bibliografía:

- King, R. How paraproteins can affect laboratory assays: spurious results and biological effects. *Pathology*, 42(5),2010, p397-401.
- Bossard, V. Fausse hypoglycémie induite par les paraprotéines lors de la mesure du glucose par

la méthode de l'hexokinase. *Annales de Biologie Clinique*, 77(4),2019, p439-445

- Roche Diagnostics. Glucose [Internet] 2023-05, V 11.0 Español. [citado 11 may 2023]. Disponible en: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/es/es/home>

#### 497

### PSEUDOTROMBOCITOSIS EXTREMA: INTERFERENCIA ANALÍTICA POR CRIOGLOBULINAS

J. Sánchez Munárriz, M.D.V. Romero Real, I. Liria González, M. Palomino Alonso, S. Real Gutiérrez, S. Díaz Díaz, A. Delmiro Magdalena, M.Á. Iglesias De La Puente.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** El recuento plaquetar en los autoanalizadores hematológicos puede verse afectado por distintas interferencias, informándose, en ocasiones, falsas trombopenias y trombocitosis. Históricamente, se han estudiado más las causas de falsas trombopenias, tales como la agregación plaquetar por efecto aglutinador del anticoagulante EDTA, la fagocitosis de las plaquetas por neutrófilos, o los fenómenos de satelitismo plaquetario. Sin embargo, en determinadas situaciones, es posible observar una pseudotrombocitosis cuando el analizador cuenta como plaquetas otras partículas de tamaño similar, como esquistocitos, microesferocitos, cuerpos de Howell-Jolly, cuerpos de Pappenheimer, levaduras o crioglobulinas.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas circulantes en sangre que agregan y precipitan a temperaturas bajas y se disuelven de nuevo cuando aumenta la temperatura. Si bien pueden aparecer en personas sanas en pequeñas cantidades, suelen asociarse a una producción anómala de proteínas (ej. mieloma múltiple), así como a otras enfermedades (linfomas, vasculitis, autoinmunes, VHC).

**Exposición:** Se presenta un caso de pseudotrombocitosis extrema ( $>3.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) con pseudoleucocitosis ( $>89 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) en muestra extraída con anticoagulante EDTA en un control de seguimiento rutinario de paciente diagnosticado con hepatitis C y con presencia de un pico monoclonal IgM-kappa. Ante los resultados aberrantes del monograma, y debido a las alarmas proporcionadas por el analizador Beckman Coulter, se decidió realizar una extensión teñida con May-Grunwald Giemsa. La observación al microscopio óptico evidenció la presencia de abundantes crioglobulinas tanto a nivel extracelular como intracelular (Figura 1).

Para confirmar la crioglobulinemia se procedió a repetir el frotis después de que la muestra hubiera estado en el baño a 37°C durante una hora, desapareciendo la interferencia y confirmando la sospecha inicial (Figura 2). Asimismo, se repitió el hemograma, normalizándose los resultados (Tabla 1). Como se puede comprobar, las crioglobulinas interfieren en el recuento de plaquetas, mientras que los agregados de crioglobulinas son contabilizados como leucocitos.

Resultados de hemograma	Muestra sin calentar	Muestra a 37 °C
Hemáties	4,73x10 <sup>6</sup> /μL	4,37x10 <sup>6</sup> /μL
Hemoglobina	16,6g/dL	15,3g/dL
Hematocrito	48,0%	43,9%
VCM	101,5fL	100,4fL
HCM	35,1pg	35,1pg
CHCM	34,6g/dL	34,9g/dL
<b>Leucocitos</b>	<b>89.8x10<sup>3</sup>/μL</b>	<b>6,5x10<sup>3</sup>/μL</b>
Neutrófilos	60,2x10 <sup>3</sup> /μL	41,8x10 <sup>3</sup> /μL
Linfocitos	28,5x10 <sup>3</sup> /μL	43,6x10 <sup>3</sup> /μL
Monocitos	8,7x10 <sup>3</sup> /μL	10,7x10 <sup>3</sup> /μL
Eosinófilos	2,5x10 <sup>3</sup> /μL	2,8x10 <sup>3</sup> /μL
Basófilos	0,1x10 <sup>3</sup> /μL	0,1x10 <sup>3</sup> /μL
<b>Plaquetas</b>	<b>3.336x10<sup>3</sup>/μL</b>	<b>331x10<sup>3</sup>/μL</b>
VPM	9,3fL	9,7fL

**Tabla 1.** Resultados en muestra sin calentar (interferida) y tras calentar a 37°C.

Finalmente, se aisló el plasma de la muestra y se almacenó a 4°C durante 24 horas para completar el estudio de crioglobulinas. Dado que el paciente no refiere sintomatología, no fue preciso asociar tratamiento.

**Discusión:** La precipitación de crioglobulinas puede entorpecer el flujo normal de la sangre llegando a obstruir los vasos sanguíneos de menor calibre y dar lugar a hematomas, dolor articular y síndrome de Raynaud. Nuestro paciente presenta componente monoclonal (asociado a crioglobulinas tipo I), así como VHC (asociado a crioglobulinas tipo II). Debido a la capacidad de interferir con el recuento de los autoanalizadores, el laboratorio juega un papel esencial, siendo imperativo detectar falsos recuentos plaquetarios en muestras con presencia de crioglobulinas e informar el valor más aproximado al real, mediante transporte a 37°C desde la extracción, con el fin de evitar errores diagnósticos, consultas y exploraciones innecesarias.

#### Bibliografía:

- Kakkar N. Spurious platelet count due to cryoglobulins in a patient with smoldering myeloma. *Indian Journal of Pathology & Microbiology.* 2014;57(3):476-479.
- Merino A. Manual de citología de sangre periférica y líquidos biológicos. Médica Panamericana. 2020;2: 81-94.
- Tessier-Marteau A. Automated hematology analysers and spurious counts. Part 1. Platelets *Ann Biol Clin.* 2010;68:393-407.

## 498

### RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE LIPEMIA Y SU INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

I. Santos Diez, P. De La Hera Cagigal, A. Rubalcaba Gutiérrez, L. López Lozano, S. García Muñoz, A. Martínez De Prado, Á. Collado Pérez, J. Uriarte Crespo.

Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

**Introducción:** Las interferencias en el laboratorio clínico afectan a los resultados de las magnitudes biológicas produciendo cambios que pueden llegar a ser clínicamente significativos y que pueden conducir a decisiones erróneas por parte del clínico. Este es el caso de la lipemia, turbidez de la muestra causada por acúmulo de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Dicha interferencia aumenta la absorbancia afectando a las determinaciones colorimétricas. La hemoglobina es un claro ejemplo de falso aumento por lipemia, que provoca además un error de cálculo de los índices de glóbulos rojos (hemoglobina corpuscular media y concentración corpuscular de hemoglobina media).

**Objetivo:** Determinar un valor del índice de lipemia (L) como *cut-off* a partir del cual informar al clínico de la existencia de una interferencia que sobreestima el valor de la hemoglobina informada.

**Material y método:** En el año 2022 se seleccionaron aquellas muestras de sangre total recogidas con K<sub>3</sub>EDTA, en cuyas muestras de suero se midió una L>150 (turbidez macroscópica) en un autoanalizador *Cobas® 8000* (n=186).

Las muestras de sangre total se procesaron en los analizadores *XN-20* (*Sysmex®*) cuantificándose la hemoglobina por 2 canales: tras adición de lauril sulfato sódico y medida colorimétrica a λ: 555 nm, que es el método informado; y la hemoglobina óptica (canal de reticulocitos), detección mediante citometría de flujo fluorescente, método de investigación no colorimétrico. Los resultados se agruparon en 4 intervalos en función de los 3 posibles *cut-off* estudiados, (300-600-1.000) atendiendo a los valores de L.

Se calcula el coeficiente de variación analítico de la técnica (CVa) con 60 muestras control determinadas durante el tiempo de duración del estudio.

Se compara la diferencia porcentual entre las 2 medidas de hemoglobina con respecto al Coeficiente de Variación analítico (CVa), mediante el test estadístico de Wilcoxon no pareado, considerando como diferencia estadísticamente significativa p<0,05.

**Resultados:** El CVa calculado fue de 0,63. En la tabla figuran los datos de la diferencia porcentual entre las 2 medidas de hemoglobina, y el p-valor de la diferencia respecto a este CVa.

L	N	Diferencia Hb (%)	p-valor
150- 300	119	2.63	0.1860
301-600	51	3.83	0.0153
601-1000	9	1.83	0.8203
≥ 1000	7	10.50	0.2969

Observamos la presencia de una diferencia significativa en el intervalo 301-600, pero no en el resto de los grupos. Asumiendo que esto se debe a una n pequeña en los grupos 601-1000 y ≥1000, se reagrupan las muestras, estableciendo como *cut-off* único L=300. Se definen por tanto 2 grupos (≤300 y >300) cuyos resultados de los p-valores respectivamente fueron 0,186 y de 0,0083, apareciendo por tanto diferencias significativas sólo en el grupo >300.

**Conclusión:** La presencia de una diferencia significativa en el grupo >300 nos lleva a asumir este punto como valor a partir del cual incluir un comentario a la prueba hemoglobina indicando su sobreestimación debida a la lipemia.

Sería necesario ampliar el estudio seleccionando un mayor número de muestras con lipemias elevadas (>600) para comprobar fehacientemente la existencia de diferencias significativas en esas muestras, y plantearnos entonces la eliminación del resultado interferido de la hemoglobina.

**Bibliografía:**

1. Nikolac N. "Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management". *Biochemia Medica*. 2014; 24(1):57-67.
2. Fernández-Prendes, C. "Manejo de muestras lipémicas en el Laboratorio Clínico" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 4, no. 1, 2023, pp. 16-27.

499

**USO DE LA TIRA REACTIVA DE CLINITEK NOVUS (SIEMENS) PARA LA DETERMINACIÓN DEL RATIO ALBÚMINA Y CREATININA EN ORINA**

C. Ponga Palacio<sup>1</sup>, G. Mugertza Berastegi<sup>1</sup>, S. Bilbao De La Vega<sup>1</sup>, I. Roda Martínez<sup>1</sup>, A. Toyos Martín<sup>1</sup>, I. Ajuria Morentín<sup>1</sup>, A. Lope-Martínez<sup>2</sup>, C. Mar Medina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

**Introducción:** El cociente albúmina/creatinina en orina (ratio ACR) se trata de un marcador precoz de daño renal. La alta prevalencia de enfermedades como la diabetes o la hipertensión arterial produce un aumento de la solicitud de ACR en orina espontánea, lo que genera una gran necesidad de crear un sistema de cribado con el fin de aumentar la eficiencia del proceso y reducir los costes de los recursos.

**Objetivo:** Con el fin de introducir al servicio de análisis clínicos una técnica de cribado se evaluó la concordancia entre los resultados de el ratio ACR obtenidos mediante la tira reactiva en el analizador de orinas Clinitek Novus (Siemens) y los cocientes realizados en el analizador de bioquímica Cobas 8000 (Roche Diagnostics).

**Material y métodos:** Se analizaron 730 muestras de orina aleatorias provenientes de Atención Primaria de forma simultánea en los dos sistemas. La tira reactiva de Clinitek Novus (Siemens) utiliza la espectrofotometría de reflectancia para la medición de el cociente albúmina/creatinina, mientras que el Cobas 8000 (Roche Diagnóstics) utiliza espectrofotometría para medir la albúmina y la creatinina. El valor de corte se estableció de acuerdo a la guía KDIGO 2022 en 30mg/g.

Como indicadores diagnósticos se calcularon, el índice kappa, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, tomando de referencia los resultados cuantitativos del Cobas 8000 (Roche Diagnostics). El análisis estadístico se realizó mediante Excel (Microsoft).

**Resultados:** El índice de kappa de Cohen resultó 0,710 (0,782-0,637), la sensibilidad 77,2%, valor predictivo negativo 95%, la especificidad 93,7% y el valor predictivo positivo 72%.

**Conclusiones:** El presente estudio demuestra que la determinación semicuantitativa de el ratio ACR mediante el uso de la tira reactiva del analizador Clinitek Novus es un método con un especificidad elevada. De manera que, debido a su elevada especificidad (93,7%) y su valor predictivo negativo (95%) se podría considerar el uso de estas tiras como un screening únicamente para pacientes que se deben someter de forma periódica al control de este parámetro, como son los enfermos renales, hipertensos arteriales o enfermos diabéticos. La concordancia para ambos equipos es buena (índice de Kappa 0,710 (0,782 – 0,637)).

**Bibliografía:**

- Montañés R. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Revista Española de Nefrología*. 2011;31(3):331-45.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.

500

**USO DEL CANAL PEROXIDASA PARA EL CONTAJE DE LÍQUIDOS BIOLÓGICOS EN ADVIA 2021I (SIEMENS)**

J.L. Muñoz Bravo<sup>1</sup>, R. Cartagena Brotons<sup>1</sup>, A. Morales Cuesta<sup>1</sup>, A. Olivencia Ibañez<sup>1</sup>, A. Pérez Pérez<sup>2</sup>, C. Cabaleiro Otero<sup>1</sup>, M.T. Fajardo Gimenez<sup>1</sup>, C. Porras González<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario, Elche; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; <sup>3</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** El conteo manual de líquidos biológicos continua siendo la técnica de referencia para el estudio de diferenciación leucocitaria en laboratorio clínico de urgencias, sin embargo supone un consumo de tiempo importante. El uso del conteo automático en ADVIA 2120i (Siemens) en modo sangre total simplifica el conteo automático de líquidos, reduciendo errores y la necesidad de personal altamente cualificado.

**Objetivo:** Analizar si la automatización del conteo de leucocitos en el ADVIA2021i puede sustituir el conteo manual o incluirse como control de calidad para reducir la variabilidad asociada al conteo manual.

**Material y métodos:** Se analizaron 104 líquidos biológicos (60 ascíticos y 44 pleurales). El conteo manual de la serie blanca se realizó en cámara de Neubauer. El recuento leucocitario diferencial (>100 cels/ $\mu$ l) se realizó en extensiones usando tinción Panóptica rápida de Schiff. Para el análisis automatizado de los líquidos se utilizó el ADVIA 2120i (Siemens) en configuración sangre completa, analizando el número de leucocitos y el porcentaje de monocitos (%MN) y polimorfonucleares (%PMN) por los canales basófilo (BASO) y peroxidasa (PEROX). Para el análisis estadístico se realizó un análisis de regresión por el método Passing-Bablok utilizando el paquete informático Medcalc para comparación de métodos (v 20.211).

**RESULTADOS:** Existe una alta correlación entre el recuento manual y automático de leucocitos en líquidos ascíticos y pleurales ( $r=0.98$ ). El análisis de correlación de la diferenciación leucocitaria ofreció resultados intercambiables con el método manual por ambos canales en líquidos ascíticos. Sin embargo, el recuento BASO para %MN ( $r=0.831$ , pendiente = 0.936 [IC95 0,7090 - 1,1979], intersección = -0,866 [IC 95% -18,5759 - 14,4881]) y %PMN ( $r=0.831$ , pendiente = 0.936 [IC95 0,7090 - 1,1979], intersección = 7,2481 [IC 95% -1,2183 - 14,6098]) ofrece valores más ajustados que el recuento por el canal PEROX (%MN  $r=0.401$ , pendiente = 0,8256 [IC95 0,4308 - 1,5657], intersección = 6,499 [IC 95% -56,8254 - 39,0257]). En líquidos pleurales, sin embargo, observamos la tendencia opuesta. La diferenciación por el canal PEROX de %MN

( $r=0.98$ , pendiente = 1,0622 [IC95 0,9408 - 1,1781], intersección = -6,2682 [IC 95% -13,0165 - 2,6094]) y de %PMN ( $r=0.98$ , pendiente = 1,0622 [IC95 0,9408 - 1,1781], intersección = 0,04951 [IC 95% -4,7937 - 3,3096]) ofrece una mejor correlación que la medición en el canal BASO del %MN ( $r=0.98$ , pendiente = 0,8463 [IC95 0,5312 - 1,2187], intersección = 0,03034 [IC 95% -17,0778 - 15,1906]) y %PMN ( $r=0.98$ , pendiente = 0,8463 [IC95 0,5312 - 1,2187], intersección = 15,3385 [IC 95% -4,7966 - 31,6928]).

**Conclusiones:** El conteo de leucocitos totales y el recuento diferencial de leucocitos son intercambiables con el recuento manual en líquidos ascíticos y pleurales. No obstante, el recuento diferencial ofrece resultados más ajustados a los obtenidos manualmente utilizando el recuento en el canal BASO en ascíticos y el canal PEROX en los líquidos pleurales.

## 501

### UTILIDAD DE UN TEST DE CRIBADO EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS PARA LA DETECCIÓN DE PORFOBILINÓGENO

M. Santés Bertó, C. Gómez-Cobo, G. Costa Petit, J. López López, P. Argente Del Castillo Rodríguez, J.A. Delgado Rodríguez, D. Morell García.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** Las porfirias constituyen un grupo de enfermedades hereditarias causadas por la deficiencia de alguna de las 7 enzimas que participan en la ruta de síntesis del grupo Hemo. Como consecuencia se acumulan en orina algunos precursores específicos como el porfobilinógeno (PBG).

La técnica de referencia para la determinación de PBG es el método de Mauzerall and Granich. Es un método lento y laborioso, por lo que muchos laboratorios utilizan pruebas de cribado como el Test de Hoesch (TH).

**Objetivos:** Valorar la utilidad del TH en el laboratorio de urgencias para implantar un algoritmo de diagnóstico rápido ante un ataque agudo de porfiria.

**Material y métodos:** Estudio experimental prospectivo realizado en un hospital terciario entre 2021-2023. Se recogieron de forma consecutiva muestras de pacientes con sospecha de ataque agudo de porfiria en Urgencias.

Se cuantificó el PBG por la técnica de referencia: la orina pasa a través de una microcolumna de intercambio iónico que retiene el PBG (técnica cromatográfica-espectrofotométrica BioSystems, 2020). Tras eliminar las interferencias por lavado, se eluye y reacciona con 1mL de reactivo de Ehrlich de uso comercial (Biosystems), formando un cromógeno rojo-rosado que se mide espectrofotométricamente a 555nm (Shimadzu UV-1700). Con esta absorbancia se obtiene la concentración de PBG corregido por aclaramiento de creatinina. Paralelamente se realizó el TH con 8 gotas de orina y 2 mL de Reactivo de Ehrlich comercial registrando las absorbancias por el mismo método. Se utilizaron sujetos sanos (controles negativos) con un reclutamiento 1:2.

Se estudió la correlación entre la concentración de PBG obtenido por columna y la absorbancia espectrofotométrica del TH mediante coeficiente Rho de Spearman y la concordancia mediante el índice Kappa de Cohen ajustado. Las medianas de las absorbancias positivas y negativas se compararon mediante el test U Mann-Whitney. Se realizó

una curva ROC buscando un cut-off óptimo de absorbancia para TH. Así mismo se calculó la sensibilidad del método (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 12 pacientes y 24 controles sanos. Se obtuvo una correlación fuerte ( $p$ -valor  $<0.001$  y  $r=0,845$ ) y buena concordancia (índice de 0,83 con error estándar de 0,28), entre la absorbancia registrada con el TH, y la concentración de PBG real de la muestra.

Las medianas de las absorbancias positivas fueron de 0,308 (0,278-0,503), y de las absorbancias negativas de 0,090 (0,063-0,129) [ $p<0,0001$ ].

El AUC de la curva ROC fue de 0,983 (índice J de Youden de 0,172). La tasa de falsos positivos (FP) fue de 3,32%. TH ofrece una S: 100%, E: 83%, VPP: 80%, VPN: 100%. Los FP detectados fueron a expensas de la detección de urobilinógeno en muestras de orina negativas que positivizaron el TH.

**Conclusión:** La implantación del test de Hoesch es útil en una estrategia secuencial en dos pasos para el diagnóstico de ataque agudo de porfiria en los Laboratorios de Urgencias. La detección precoz de PBG puede anteceder a la realización de la prueba de cuantificación para mejorar tiempos de respuesta y la indicación terapéutica precoz.

#### Bibliografía:

- Castelbón Fernández F.J. et al. Protocolo de actuación en pacientes con sospecha de porfiria aguda. Rev Clin Esp. 2020;220(9):592-596.
- Lamon J et al. The Hoesch test: Bedside screening for urinary porphobilinogen in patients with suspected porphyria. Clin Chem. 1979;20:1438-40.

## 502

### VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM PARA LA CUANTIFICACIÓN DE 5-FLUOROURACILO EN PLASMA

A. Mansilla Usero, M. Costa Pallaruelo, R. Ferrer Pérez, E. Cubero Hernandez, C. Perez Bolancel, E. Zapico Muñoz, R. Perez Calleja.

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Introducción:** El 5-Fluorouracilo (5-FU) es un agente citostático que se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos. Actúa por inhibición de la timidilato sintetasa y de la síntesis del ADN. El principal enzima metabolizador del 5-FU es la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La alerta sanitaria (MUH (FV), 8/2020) recomienda el estudio de polimorfismos de DPD asociados a metabolización disminuida del 5-FU y la monitorización de su concentración plasmática en estos pacientes.

**Objetivo:** Validar un método de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para la cuantificación de la concentración plasmática de 5-FU.

**Material y métodos:** Se utilizó una solución de referencia de 5-FU (Sigma-Aldrich®) para la preparación de calibradores y controles en un pool de plasma EDTA. El estándar interno (SI) utilizado en el proceso cromatográfico fue 5-FU  $^{13}C^{15}N_2$  (Sigma-Aldrich®).

Se realizó un análisis por LC-MS/MS que se optimizó

utilizando el software Intellistart incorporado en MassLynk (Waters™).

La preparación de las muestras fue la siguiente: a 50 µL de muestra se añadieron 5 µL de SI (10 mg/L) y se realizó una extracción líquido-líquido con 500 µL de acetato de etilo al 0.1% de ácido fórmico. Tras centrifugación a 16000g durante 2 minutos, se evaporaron 400 µL de la fase orgánica bajo corriente de nitrógeno y el residuo se reconstituyó con 75 µL de agua al 0.1% de ácido fórmico. Se inyectaron 20 µL en un sistema cromatográfico ACQUITY UPLC-I-CLASS XEVO TQD (WATERS™) utilizando una columna cromatográfica (ACQUITY UPLC® HSS PFP) (Waters™) (2,1 x 100 mm, 1,8 µm) de ionización por electrospray en modo negativo (ESI-). La separación cromatográfica se realizó utilizando un gradiente binario con agua y acetonitrilo.

La validación del método analítico se realizó de acuerdo a las recomendaciones del documento "Validación de procedimientos de medida basados en la cromatografía líquida de alta resolución de la SEQC-ML".

**Resultados:** Los parámetros de optimización del método de espectrometría de masas obtenidos fueron: 43 V, energía de colisión: 20 V y voltaje de capilar: 370 V). Las transiciones de cuantificación resultantes fueron: 128,84>41,89 para el 5-FU y 131,84>43,77 para el SI.

El error sistemático obtenido fue del 5% a la concentración de 320 µg/L. Los CV% del estudio de precisión fueron 11,3% y 13,3 a la concentración de 320 µg/L (intradía e interdía respectivamente) y 6,2% y 10,5% a la concentración de 960 µg/L (intradía e interdía respectivamente). El método fue lineal en el rango de 160 a 2880 µg/L ( $r^2=0,99$ ). El porcentaje de recuperación y el efecto matriz presentaron valores entre el 85-115%. La contaminación por arrastre fue <1% en el caso del 5-FU y no se detectó para el SI.

Los calibradores, controles y soluciones primarias de 5-FU y de SI fueron estables a 7 días y al mes a temperaturas de -20°C y -80°C.

**Conclusión:** El método analítico evaluado cumple los criterios establecidos para su uso en la monitorización del tratamiento con 5-FU en muestras de plasma EDTA.

#### Bibliografía:

- Rigo Bonnín, R. Validación de procedimientos de medida basados en la cromatografía líquida de alta resolución. Revista del laboratorio Clínico; 11(1), 2018, 39-46.

## 503

### VALIDACIÓN DE UN MÉTODO DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM PARA LA CUANTIFICACIÓN DE RUXOLITINIB EN PLASMA

M. Costa Pallaruelo, A. Mansilla Usero, R. Ferrer Pérez, C. Perez Bolancel, E. Cubero Hernandez, E. Zapico Muñiz.

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Introducción:** El ruxolitinib es un agente antineoplásico, inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus. Su uso está aprobado para el tratamiento de mielofibrosis, policitemia vera y recientemente para la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Diversos factores influyen en la concentración de ruxolitinib en suero. Esta variabilidad puede provocar efectos adversos por toxicidad, así como fallo terapéutico. La monitorización de la concentración

plasmática de ruxolitinib y la consolidación de un rango terapéutico son necesarias para un manejo eficiente de estos pacientes.

**Objetivo:** Validar un método de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para la cuantificación de la concentración de ruxolitinib en plasma EDTA.

**Materiales y método:** Se utilizó una solución de referencia de ruxolitinib (Alsachim) para la preparación de calibradores y controles en un pool de plasma EDTA. El estándar interno (SI) utilizado fue H<sup>2</sup><sub>9</sub>-ruxolitinib (Alsachim).

El método de espectrometría de masas en tándem se optimizó utilizando el programa IntelliStart incorporado en el software MassLynx (Waters™).

La preparación de las muestras previa al análisis por LC-MS/MS se realizó mediante precipitación de proteínas en un solo paso: a 50 µL de plasma se añadieron 100 µL de ZnSO<sub>4</sub> (10% w:v) y 200 µL de SI (150ng/ml). La mezcla se agitó y centrifugó a 18900g 10 minutos. Se inyectaron 3 µL del sobrenadante en el sistema ACQUITY UPLC-I-CLASS XEVO TQD (Waters™) utilizando una columna cromatográfica CORTECS® C18 1,6µm 2,1x50mm (Waters™) e ionización electrospray en modo positivo (ESI +). La separación cromatográfica se realizó utilizando un gradiente binario con agua 0.01% ácido acético y acetonitrilo.

La validación del método se realizó conforme las recomendaciones de Validación de procedimientos de medida basados en la cromatografía líquida de alta resolución de la SEQC-ML.

**Resultados:** Los parámetros optimizados del método de espectrometría de masas en tándem fueron: temperatura de fuente y desolvatación 150° y 380°C respectivamente, flujo de gas de cono 30L/h, flujo de gas de desolvatación 800L/h y voltaje del capilar 3kV. Las transiciones de cuantificación óptimas para el ruxolitinib y su SI fueron respectivamente 307,3>186,1 y 316,3>186,2 con una energía de colisión 25V y potencial del cono 50V.

El error sistemático obtenido fue -2,28% a una concentración de 250ng/ml. La precisión intra e interdía se midió en tres niveles de control (25, 100 y 400ng/ml) obteniendo un coeficiente de variación (CV) <15%. El método es lineal entre 12,5-500ng/ml ( $r^2=0,9993$ ) y no presentó contaminación por arrastre ni para el analito ni para el SI. Tanto el valor del porcentaje de recuperación como de efecto matriz global normalizado están dentro del intervalo aceptable [85-115] %. La integridad de las diluciones es adecuada con un porcentaje de desviación <15% respecto al valor teórico. Los tres materiales de control y la solución primaria de ruxolitinib fueron estables a 7 días y 1 mes a 2-8°C y a -20°C. Por último, no se observó interferencia del Fluconazol.

**Conclusiones:** El método analítico evaluado cumple los criterios establecidos para su uso en la monitorización del tratamiento con ruxolitinib en muestras de plasma EDTA.

#### Bibliografía:

- Rigo Bonnín, R. Validación de procedimientos de medida basados en la cromatografía líquida de alta resolución. Revista del laboratorio Clínico; 11(1), 2018, 39-46.

504

### VALIDATION OF CALDERÓN EQUATION FOR ESTIMATING SERUM OSMOLALITY IN A HYPONATREMIC POPULATION

Á. Puche Candel, M.D. López Abellán, S. Attaibi, M.I. Díaz López, M.I. Sánchez García, A.B. María Dolores Sánchez, M. González Morales, L. García De Guadiana Romualdo.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

**Introduction:** Osmolality indicates the concentration of all the particles dissolved in body fluid. It is routinely measured or calculated in clinical laboratories for diagnosis of disorders related to the hydrolytic balance, renal function and small-molecule poisonings.

Different formulas for calculating blood osmolality have been published, most of them relying on sodium, urea and glucose levels. *Calderón et al.* have recently developed and validated in a healthy population two new equations for serum calculated osmolality (Calc-Osm), showing better results than other equations previously published. However, its accuracy has been not validated in patients with hyponatremia; this is the most prevalent electrolyte disorder in the outpatient and inpatient settings. The first step in the diagnostic evaluation of any hyponatremia is its differentiation as hypotonic vs. non-hypotonic hyponatremia, according to the value of blood osmolality.

**Aim:** In this study, we have validated the serum Calc-Osm by the equations developed by *Calderón et al.* in a cohort including hyponatremic patients, in comparison to serum measured osmolality (Meas-Osm).

**Material and methods:** Population study included serum samples from patients in which hyponatremia (serum sodium levels < 135 mmol/L) was detected. Hemolyzed and lipemic samples interfering the measurement of biochemical tests were excluded.

Laboratory methods: serum glucose (hexokinase assay, Cobas c701, Roche Diagnostics), urea (urease assay, Cobas C701, Roche Diagnostics) and sodium (Na) and potassium (K) ions (ISE module, Cobas 8000, Roche Diagnostics), were measured to calculate serum osmolality, according to *Calderón* equations:

Equation A:  $1.86 \cdot \text{Na} + 1,6 \cdot \text{Glucose}/18 + 1,12 \cdot \text{Urea}/6 + 21$

Equation B:  $1,88 \cdot (\text{Na} + \text{K}) + 1,59 \cdot \text{Glucose}/18 + 1,08 \cdot \text{Urea}/6 + 10,6$

Meas-Osmolality was measured by the freezing point depression method using an Osmo 1 osmometer (Advanced Instruments).

Analysis of differences and regression were used to test the comparability of serum osmolality (Calc-Osm vs. Meas-Osm). Furthermore, Lin concordance coefficient was used to assess the degree of equivalence between both methodologies.

**Results:** During study period (December 2022 to April 2023), 315 serum samples from 272 patients (median age: 68.5 years; male: 151 (55.5%)) were collected.

After excluding outliers (n=3 (0.95%)) for both equations, final population included 312 samples. According to sodium levels, hyponatremia was classified as mild (130-134 mmol/L) in 158 cases (50.6%), moderate (125-129 mmol/L) in 110 cases (35.3%) and severe (< 125 mmol/L) in 44 cases (14.1%).

Inspection visual of Bland-Altman graphs showed that

both results of Calc-Osm through equations A and B were comparable with Meas-Osm results. Difference means among Calc-Osm and Meas-Osm were -1.2 (CI: -11.9 to 9.5) for equation A and -1.3 (CI: -11.7 to 9.2).

As first step to perform regression analysis, linearity was tested. For both equations, a significant deviation of linearity was detected by CUSUM test and Passing-Bablok regression analysis could not be tested.

The agreement between Calc-Osm and Meas-Osm through Lin concordance correlation coefficients was substantial for both equations (0.953 for equation A and 0.956 for equation B).

**Conclusion:** From our results, Calc-Osm from both *Calderón* equations and Meas-Osm are comparable. If Meas-Osm is not available, *Calderón* equations are reliable for its calculation in hyponatremic patients.

#### Bibliografía:

- Martín-Calderón JL., Derivation and validation of a new formula for plasma osmolality estimation, Clin Biochem, 2022;105-106:44-48.

505

### VALORACIÓN DEL EMPLEO DE LA TESTOSTERONA LIBRE CALCULADA FRENTE A LA DETERMINACIÓN POR RADIOINMUNOENSAYO EN EL LABORATORIO

J. Beltran Pita<sup>1</sup>, E. Ramos Herranz<sup>2</sup>, C. Almirall Garbayo<sup>2</sup>, E. Abarca Cidon<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>HM Puerta Del Sur, Móstoles; <sup>2</sup>HM Sanchinarro, Madrid.

**Introducción:** La valoración de las concentraciones de testosterona libre es fundamental para el diagnóstico de las distintas causas de hipogonadismo en hombres y de diversas afecciones tales como irregularidades menstruales, hirsutismo y acné en mujeres.

La testosterona sérica se divide en 3 fracciones: la fracción unida a la globulina fijadora de hormona sexual o SHBG (sex-hormone binding globulin), la fracción unida a la albúmina y la libre. La fracción realmente activa es la libre, que supone el 2% de la testosterona total.

La diálisis en equilibrio es el método de referencia para determinar la testosterona libre pero es un método caro y complejo. Dentro de los métodos alternativos tenemos el enzoinmunoanálisis (EIA), el radioinmunoensayo (RIA) y el método matemático entre otros. El RIA es ampliamente utilizado en los laboratorios pero presenta algunas limitaciones de inexactitud. El cálculo mediante la fórmula de Vermuelen es el método matemático de determinación de testosterona libre recomendado por la *International society for the study of the aging male* (ISSAM).

**Objetivos:** Valorar la idoneidad de emplear el método matemático basado en la fórmula de Vermuelen frente al RIA utilizado actualmente en el laboratorio con el objetivo de adecuarnos a las recomendaciones de las sociedades médicas y de controlar los costes de la demanda de testosterona libre.

**Material y métodos:** Para realizar el estudio se determinó la testosterona libre por RIA (*Free Testo-RIA-CT Diasource*) de 1119 pacientes (618 hombres y 501 mujeres).

En paralelo se realizó el cálculo matemático empleando la fórmula desarrollada por Vermeulen que utiliza la concentración de albúmina, testosterona total y proteína

ligadora de hormonas sexuales (SHBG) para calcular la testosterona libre en las 1119 muestras (SHBG: CLIA *Snibe Diagnostic, albúmina: ALBT2 Tina-quant inmunoturbidimetric Roche y testosterona: Testosterone II CLIA Roche*).

Para estudiar la correlación entre ambos métodos se empleó la regresión de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Pearson.

**Resultados:** El nivel medio de testosterona libre por RIA fue de  $6,37 \pm 1,4$  pg/mL y el de testosterona libre calculada de  $5,53 \pm 0,9$  pg/mL.

Los resultados estadísticos de correlación se presentan a continuación:

Pearson $p < 0,001$	0,75
Passing-Bablok	$y = 0,918 + 1,013x$
IC 95% pendiente	0,984 – 1,042
IC 95% ordenada	0,878 – 0,988

Los datos indican que existe una adecuada correlación entre ambos métodos. La ecuación de regresión de Passing-Bablok incluyó el 1 en el intervalo de confianza de la pendiente pero no el 0 en el del corte con el eje de ordenadas.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos nos muestran que ambos métodos presentan una adecuada correlación pero indican que existe una diferencia sistemática que es estadísticamente significativa entre los métodos.

Esto nos muestra que la fórmula de Vermuelen para el cálculo de la testosterona libre correlaciona adecuadamente con la medida por RIA y que podría ser sustituida en el laboratorio pero que precisaría de una modificación de los valores de referencia para su implantación, tal y como se describe en la bibliografía.

#### Bibliografía:

- Sanabria C. Valoración de niveles de testosterona mediante diferentes métodos analíticos en varones sanos. *Endocrinología y Nutrición*. Volumen 57, Issue 7. 2010, Pages 301-305.
- Vermuelen A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-72.
- Christ-Crain, C. Comparison of different methods for the measurement of serum testosterone in the aging male. *Swiss Med Wkly* 2004;134:193–197.

506

## VERIFICACIÓN ANALÍTICA Y COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINA A

G. Verdú, E. Martínez-Gutiérrez, H. Castella, A. Molina, N. Rico.

Laboratorio CORE, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** La determinación de la inmunoglobulina A (IgA) en suero es clave para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades como la celiaquía y gammopatías como el mieloma múltiple. En nuestro laboratorio su análisis se realiza mediante inmunoturbidimetría utilizando el analizador

Atellica Solution CH (AS) y el reactivo dedicado (ambos de Siemens Healthineers). Recientemente hemos probado una adaptación del reactivo de IgA de BioSystems para el analizador AS.

**Objetivos:** Verificar el método de IgA de BioSystems y compararlo con el método de referencia IgA de Siemens.

**Material y Métodos:** Se evaluaron la linealidad, capacidad de detección, precisión y error sistemático del método IgA de BioSystems. La linealidad se estimó realizando 6 mezclas en diferente proporción a partir de una muestra blanco (suero fisiológico) y una muestra de concentración alta (21,1 g/L). Las concentraciones teóricas de estas mezclas se compararon con las concentraciones medidas. La capacidad de detección se determinó midiendo la concentración de IgA en una muestra blanco y una muestra de concentración baja (0,43 g/L) por duplicado durante 10 días consecutivos.

Para evaluar la imprecisión se calculó el coeficiente de variación (CV) utilizando los materiales control InteliQ Multiquel 2 y 3 de Bio Rad (Ref. 12008257 y 12008258) de concentración fisiológica y patológica. Los controles se analizaron durante 20 días seguidos para la imprecisión interdía (CVi) y se realizó una serie única de 20 determinaciones seguidas para la imprecisión intradía (CVia). El error sistemático relativo (ESR) se calculó a partir de la media obtenida en la serie interdía.

Por otro lado, se realizó un estudio de comparación entre ambos métodos utilizando el estudio de regresión lineal de Passing Bablock. Se analizaron 100 muestras de suero de pacientes, cubriendo un amplio rango analítico (0,1 – 18,01 g/L). Las muestras fueron recogidas, alicuotadas y congeladas para analizarse en una misma serie bajo las mismas condiciones analíticas.

**Resultados:** Los resultados de la verificación de este proceso analítico se muestran en la Tabla 1:

<b>Linealidad</b>	Ecuación de la recta	$y = 1,0089x + 0,1529$	
	Coefficiente de correlación ( $r^2$ )	$r^2 = 0,9994$	
<b>Capacidad de detección</b>	Límite de detección (LOD)	0,021	
	Límite de cuantificación (LOQ)	0,030	
<b>Imprecisión</b>	CVia	Fisiológica	0,584 %
		Patológica	0,541 %
	CV i	Fisiológica	0,496 %
		Patológica	0,455 %
<b>Error sistemático relativo</b>	Fisiológica	-0,406 %	
	Patológica	0,268 %	

El método de BioSystems mostró linealidad hasta una concentración de 21,1 g/L, la imprecisión y el ESR cumplieron especificaciones óptimas de la EFLM (CVia < 1,4 % y ESR < 2,5%).

En la Tabla 2 se muestra la recta de comparación de ambos métodos mostrando un error sistemático y proporcional mínimo, y por tanto despreciable.

Método	Pendiente	Ordenada en el origen	r
BioSystems vs Siemens	1,075 (1,054 a 1,098)	-0,1331 (-0,1910 a -0,0868)	0,995

**Conclusión:** El método de Inmunoglobulina A de BioSystems ha sido verificado analíticamente para el analizador AS y el estudio de comparación con el método de referencia muestra que ambos métodos son comparables.

**Bibliografía:**

- Pum J. A practical guide to validation and verification of analytical methods in the clinical laboratory. Adv Clin Chem. 90. 2019. 215-281.

## 507

### VERIFICACIÓN DE ENSAYOS DE SEROLOGÍA EN EL ANALIZADOR ALINITY I

M.T. García Valero, L. Pérez García, B. Casado Pellejero, M. Díaz Ondina, A.I. García Sánchez, B. Moreno González, C. Andrés Ledesma, Á. Arrabal Alonso.

*Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.*

**Introducción:** Como requisito de la UNE-EN ISO 15189:2013, en nuestro laboratorio realizamos verificación de las prestaciones analíticas declaradas por los fabricantes.

**Objetivos:** Verificar los ensayos de serología realizados en el módulo i del Analizador Alinity de Abbott.

La verificación evalúa imprecisión, veracidad, límite de linealidad y error total (ET) para los ensayos cuantitativos y punto de corte para los cualitativos.

**Material y métodos:** Ensayos cuantitativos: utilizamos las guías CLSI (EP10-A EP17-A2) y documentos técnicos de la SEQC.

Evaluamos:

- Imprecisión intra/interdía. Utilizamos el calibrador con concentración más próxima al nivel de decisión clínica. Requisito: coeficiente de variación (CV) obtenido inferior al CV del fabricante.
- Veracidad: diferencia entre el valor observado y el asignado. El error sistemático (ES) es aceptable si es  $\leq 1/5$  del Error Máximo Permitido (EMP), establecido en las especificaciones de calidad del laboratorio.
- No se realiza verificación del límite de linealidad por no ser clínicamente significativo.
- ET: calculado con el control de calidad interno (mediante el sistema informático Modulab de Werfen) y comparado con las especificaciones de calidad establecidas por el laboratorio (EMP).

Ensayos cualitativos: realizamos un estudio de reproducibilidad según CLSI EP12-A2.

La finalidad es determinar que el rango de concentración de  $\pm 20\%$  a la concentración del punto de corte está en o fuera del intervalo del 95% para el punto de corte de ese método.

Utilizamos suero de pacientes para preparar una muestra de concentración del punto de corte (C/O), otra un 20% por encima y otra un 20% por debajo del mismo. Realizamos 10 determinaciones de cada muestra.

**Resultados:**

### ENSAYOS CUANTITATIVOS

ENSAYO	IMPRECISIÓN OBTENIDA(FABRICANTE) (%)		SESGO OBTENIDO (REQUISITO) (%)	ET OBTENIDO (EMP) (%)
	Intraserial (%)	Interdía (%)		
CMV IgG	3.5(5.9)	3.2(7.1)	7.0(4)	12.3(20%)
Rubeola IgG	4.6(6.0)	4.6(7.0)	9.5(4)	17.0(20%)
Toxoplasma IgG	3.1(2.6)	3.3(4.4)	3.9(4)	9.3(20%)
Anti-HBs	2.2(2.9)	2.2(3.7)	8.1(4)	11.8(20%)
SARS CoV2 IgG II	3.3(2.3)	3.8(4.1)	6.4(4)	12.6(20%)

### ENSAYOS CUALITATIVOS

ENSAYO	Nº RESULTADOS NEGATIVOS EN MUESTRA -20%	Nº RESULTADOS POSITIVOS/ NEGATIVOS EN MUESTRA C/O	Nº RESULTADOS POSITIVOS EN MUESTRA +20%
Syphilis	10	6/4	10
Anti-HBc II	10	8/2	10
HCV	10	2/8	10
HIV AgAb Combo	10	7/3	10
SARS CoV-2 IgG	10	6/4	10
ENSAYO	Nº RESULTADOS NEGATIVOS EN MUESTRA -20%	Nº RESULTADOS EN ZONA GRIS EN MUESTRA C/O	Nº RESULTADOS POSITIVOS EN MUESTRA +20%
HBsAg cualitative II	10	10	10
Rubeola M	10	10	10
HAVAb IgM	10	10	10
EBV EBNA IgG	10	10	10
EBV VCA IgM	10	10	10
Toxo IgM	10	10	10

**Conclusiones:** Ensayos cuantitativos: en el estudio de imprecisión se cumplen los requisitos del fabricante para CMV G, Rubeola G y Anti-HBs. El estudio de veracidad se cumple para Toxo G. En los casos que no se cumplen los requisitos de imprecisión y/o veracidad, sí se cumple que el ET es inferior a la especificación de calidad del laboratorio.

Ensayos cualitativos: se cumplen los requisitos establecidos.

Por tanto, todos los ensayos se consideran adecuados para el fin previsto.

**Bibliografía:**

- Validación analítica de los procedimientos de medida del laboratorio clínico. (Recomendación 2013)
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. F.J. Gella Tomás, N. Alonso Nieva, B. Boned Juliani, F. Canalias Reverter, S. Esteve Poblador, S. Izquierdo Álvarez, R. López Martínez, C. Macías Blanco, R. Rigo Bonnin, N. Serrat Orús.
- Verificación y validación de los procedimientos analíticos en los laboratorios clínicos. (Recomendación (2019). Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Comité Científico. Comisión



de Metrología y Sistemas Analíticos. Comisión de Acreditación. Comisión de Calidad Analítica.

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User protocol for evaluation of qualitative test performance. EP12-A2 2008; 28:3.

508

### VERIFICACIÓN DE INTERCOMPARACIÓN DE MÉTODOS ENTRE LOS ANALIZADORES ATELLICA SOLUTION® Y CI 1900® PARA LOS MÉTODOS AMILASA Y GLUCOSA

M. Barrionuevo González, M.J. Ruiz Álvarez, S. Lapeña García, S. García-Valdecasas Gayo, J.M. Gasalla Herraiz.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** Para comprobar la intercambiabilidad de resultados entre analizadores, es un requisito imprescindible verificar que no existan diferencias significativas ni analíticas ni clínicas realizando un estudio de intercomparación antes de emitir y validar los informes analíticos.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es comprobar si los resultados de los métodos Amilasa y Glucosa, medidos por dos analizadores diferentes: Atellica Solution® y CI 1900® (Siemens Healthineers) son intercambiables

**Métodos:** Para llevar a cabo el estudio de intercomparación de los métodos Amilasa y Glucosa, se seleccionaron para cada ensayo, 40 muestras de pacientes, con concentraciones a lo largo de todo el rango de medición.

El estudio estadístico se ha realizado con el programa Method Validator v.19. mediante un análisis de las diferencias medias o Bland-Altman y regresión de Passing-Bablok. Los estadísticos se expresan con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

#### Resultados:

		AMILASA	GLUCOSA
<b>Bland Altman</b>	Diferencia	28.1	2.1
	IC 95%	20 - 36.3	1.57 - 2.63
<b>Passing Bablok</b>	Pendiente	1.051	1.009
	IC 95%	1.05 – 1.053	1.005 – 1.014
	Punto corte	-0.63	0.5
	IC 95%	-1.32– (-0.22)	-0.1 – 1.1

**AMILASA:** Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman encontramos un error sistemático estadísticamente significativo, ya que la diferencia media entre los resultados obtenidos por Atellica Solution® y CI 1900® fue de 28.1 con IC 95 que no incluye el valor nulo, siendo los resultados más elevados en el CI 1900®. En cuanto al análisis por Passing Bablok, se observan diferencias sistemáticas tanto proporcionales como constantes ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor cero y el de la pendiente no incluye el valor 1.

**GLUCOSA:** Tras el análisis de Bland-Altman, encontramos un error sistemático, ya que la diferencia media entre los resultados obtenidos por Atellica Solution® y CI 1900® fue de 2.1 siendo los resultados ligeramente más

elevados en el CI 1900®. En cuanto al análisis por Passing Bablok, no se observan diferencias sistemáticas de tipo constante ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen incluye el valor cero, y un discreto error sistemático de tipo proporcional en base a la pendiente ya que su IC95% no incluye el valor 1.

**Conclusiones:** Tras evaluar los resultados se concluye que los analizadores Atellica Solution® y CI 1900® no son intercambiables para el ensayo Amilasa, por lo que deberíamos establecer nuevos valores de referencia.

Para el ensayo de Glucosa, ambos analizadores son intercambiables ya que la diferencia observada no supera nuestra especificación de calidad.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline-Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.
- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalías Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2011). Documentos de la SEQC abril 2011; 7-13.
- Canalías Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico. Revisión (2012). Documentos de la SEQC diciembre 2012; 2-11.

509

### VERIFICACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DOS EQUIPOS EN LA DETERMINACIÓN DE ACIDO ÚRICO Y UREA

M.J. Ruiz Alvarez, S. Lapeña Garcia, M. Barrionuevo Gonzalez, J. Sanchez Fuertes, J.M. Gasalla Herraiz.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La intercomparación de métodos es un requisito imprescindible que debe llevarse a cabo en los Laboratorios Clínicos antes de realizar un cambio de método o de instrumento para verificar la intercambiabilidad de resultados.

Tanto el ácido úrico como la urea son dos parámetros ampliamente utilizados en el diagnóstico y manejo de la patología renal. En nuestro laboratorio se determinan en autoanalizadores Atellica Solution® (Siemens Healthineers). Tras realizar la validación de un nuevo equipo de Siemens, el Atellica CI1900®, es imprescindible asegurar la intercambiabilidad de los resultados en nuestro laboratorio acreditado por la norma ISO 15189: 2012.

**Objetivos:** Evaluar la intercambiabilidad de los resultados de ácido úrico y urea medidos por el analizador Atellica Solution® y CI 1900®.

**Material y métodos:** Se procesaron en paralelo, un total de 40 muestras de suero de pacientes con valores de ácido úrico comprendidos entre 1.3 y 15.2 mg/dL, y otras 40 muestras de suero de pacientes con valores de urea comprendidos entre 7 y 142 mg/dL.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante regresión de Passing-Bablok y análisis de las

diferencias medias de Bland Altman con Method Validator Version 1.19. Los resultados se expresan con su Intervalo de confianza del 95% (IC).

#### Resultados:

		ÁCIDO ÚRICO	UREA
<b>Bland Altman</b>	Diferencia	0.073	1.3
	IC 95%	0.053 – 0.092	0.951 – 1.65
<b>Passing Bablok</b>	Pendiente	1.012	1.00
	IC 95%	1.009 – 1.014	1.00 – 1.016
	Punto corte	-0.008	1.00
	IC 95%	-0.027 – 0.007	0.8 – 1.0

**ÁCIDO ÚRICO:** Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman encontramos un ligero error sistemático estadísticamente significativo, ya que el IC 95% no incluye el 0, siendo los resultados ligeramente más elevados en el CI 1900®. En cuanto al análisis por regresión de Passing-Bablok, no presenta errores sistemáticos de tipo constante (ya que el IC 95% de la ordenada en el origen incluye el 0) pero si se observa un **discreto error sistemático proporcional** significativo (el intervalo de confianza de la pendiente no incluye el 1).

**UREA:** En el análisis de Bland-Altman se observa un discreto error sistemático, ya que el IC 95% de la diferencia media no incluye el valor nulo. En cuanto al análisis de regresión de Passing-Bablok, no muestra errores sistemáticos de tipo constante (ya que el IC 95% de la ordenada en el origen incluye el 0) ni de tipo proporcional (ya que el IC 95% de la pendiente incluye el 1) por lo que ambos equipos son intercambiables.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos por ambos analizadores Atellica Solution® y CI1900® para los ensayos Ácido úrico y urea son intercambiables ya que las diferencias estadísticamente significativas observadas pueden ser consideradas analítica y clínicamente insignificantes.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline-Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.
- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2011). Documentos de la SEQC abril 2011; 7-13.
- Canalias Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico. Revisión (2012). Documentos de la SEQC diciembre 2012; 2-11.

510

### VERIFICACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DOS EQUIPOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CYFRA 21-1

O.N. Coya Linares, D. Melero López, E. Marquez Lietor, M. Gómez López, R. Guillén Santos.

Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes.

**Introducción:** El CYFRA 21-1 es un marcador tumoral de especial utilidad en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Su determinación es de gran ayuda para el seguimiento de la evolución de la enfermedad así como para la detección de recidivas.

La determinación de marcadores tumorales es dependiente del tipo de técnica y analizador utilizado por lo que cualquier cambio de tecnología que se realiza en la determinación de este u otros marcadores tumorales debe ser debidamente estudiado e informado a los clínicos, ya que puede tener una gran repercusión en el seguimiento de los pacientes.

**Objetivo:** Realizar un estudio de intercambiabilidad de resultados entre los equipos Lumipulse G600II (*Fujirebio*®) y Cobas e411 de (*Roche Diagnostics*®) para la determinación de CYFRA 21-1.

**Material y métodos:** Se emplearon 77 muestras de suero con valores en todo el rango de linealidad de las técnicas que se procesaron mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia por el Lumipulse G600II y por el Cobas e411.

Para el estudio comparativo se han seguido las recomendaciones de la SEQC 2011 mediante el análisis de la media de las diferencias (*Bland-Altman*) y la regresión lineal (*Passing-Bablok*).

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico MedCalc®.

**Resultados:** Los resultados de la intercambiabilidad se muestran en la siguiente tabla:

PASSING BABLOK		BLAND-ALTMAN (IC95%)
Y= 0,5744 + 1,6795X (donde Y= Cobas e411 y X=Lumipulse G600II)		-2,5956 (-3,3184 a -1,8729)
IC 95% A: 0,4009 a 0,7076	IC 95% B: 1,6040 a 1,7727	

A: ordenada en el origen

B: pendiente

Al analizar los datos mediante *Passing Bablok* se obtiene una ordenada en el origen de 0,5744 con un intervalo de confianza que no contiene el 0 y una pendiente de 1.6795 cuyo intervalo de confianza no contiene el 1.

Al analizar los datos mediante *Bland-Altman* se observa una media de las diferencias de -2.5956 con un intervalo de confianza que no contiene el 0.

**Conclusiones:** Existen diferencias significativas entre los resultados de ambos analizadores y errores sistemáticos proporcionales y constantes por lo que los resultados no se consideran intercambiables. Por ello, los valores de CYFRA 21-1 de un mismo paciente obtenidos en ambos analizadores no se pueden comparar entre sí.

En el *Bland-Altman* se observa como al ir aumentando los valores las diferencias se hacen más significativas, dando resultados más elevados en el Cobas e411.

Siempre que sea posible se deberían realizar las determinaciones por ambos equipos durante un tiempo de transición hasta que se pueda continuar con el seguimiento por el nuevo analizador o técnica.

#### Bibliografía:

- Martínez Morillo E, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Documentos de la SEQC, 2011, 7-13.

511

### VERIFICACIÓN DE LA INTERCAMBIBILIDAD DE RESULTADOS PARA LA TROPONINA ULTRASENSIBLE (TNIH) ENTRE LOS ANALIZADORES ATELLICA SOLUTION® Y CI 1900®

M.J. Ruiz Álvarez, S. Lapeña García, H.A. Sanz Barriga, Y. Fernández Verduras, S. García-Valdecasas Gayo.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** La intercomparación de métodos es un requisito imprescindible que debe llevarse a cabo en los Laboratorios Clínicos antes de realizar un cambio de método o de instrumento para verificar la intercambiabilidad de resultados.

La troponina ultrasensible (TNIH) es un marcador extraordinariamente sensible para detectar daño miocárdico. En nuestro laboratorio actualmente se determina en autoanalizadores Atellica Solution® (Siemens Healthineers). Tras realizar la validación de un nuevo equipo de Siemens, el Atellica CI1900®, es imprescindible asegurar la intercambiabilidad de los resultados en nuestro laboratorio acreditado por la norma ISO 15189: 2012.

**Objetivos:** Nuestro objetivo es comprobar si el método TNIH en suero es intercambiable entre los analizadores: Atellica Solution® y CI 1900®.

**Métodos:** Se procesaron por ambos analizadores, un total de 77 muestras de suero de pacientes con valores de TNIH comprendidos entre 2.5 y 25000 ng/L.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante regresión de Passing-Bablok y análisis de las diferencias medias de Bland Altman, junto con el coeficiente de correlación de Pearson como criterio para comprobar la adecuación del tamaño muestral. Los resultados se expresan con su Intervalo de confianza del 95% (IC). El estudio estadístico de intercomparación se llevó a cabo con Method Validator Version 1.19.

#### Resultados:

		TNIH ng/L
Bland Altman	Diferencia	10.9
	IC 95%	-3.12 a 24.9
Passing Bablok	Pendiente	1.021
	IC 95%	1.009 a 1.029
	Punto corte	-0.185
	IC 95%	-0.385 a -0.021

En el análisis estadístico de Bland-Altman, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en ambos analizadores Atellica Solution® y CI 1900® ya que los IC 95% de la diferencia media obtenida incluye el valor nulo.

La regresión de Passing-Bablok muestra un error sistemático proporcional estadísticamente significativo, casi despreciable, puesto que el límite inferior del IC 95% es muy próximo al 1; y un error sistemático constante puesto que el IC95% de la ordenada en el origen no incluye el valor 0.

**Conclusiones:** Siendo el percentil 99 establecido en nuestro laboratorio como valor de decisión clínica obtenido tras un estudio propio de 45 ng/L, no superamos nuestra

especificación de calidad para la TNIH basada en variabilidad biológica, del 19.4%, pudiendo concluir que la determinación entre ambos equipos de TNIH es intercambiable.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline-Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.
- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalías Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2011). Documentos de la SEQC abril 2011; 7-13.
- Canalías Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico. Revisión (2012). Documentos de la SEQC diciembre 2012; 2-11.

512

### VERIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METROLÓGICAS PARA LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL ANTÍGENO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (SCC) EN EL ANALIZADOR ATELLICA SH®

S. Garriga Edo, L. Castillo Ribelles, D. Bravo Nieto, G. González Silva, R. Ferrer Costa.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Introducción:** La elevación de la concentración sérica del antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC), se asocia a la presencia de carcinomas de células escamosas. Concretamente, ha sido ampliamente estudiada su relación con el pronóstico de cáncer de cuello uterino y cáncer de pulmón. (1)(2)

Existen varias plataformas de inmunoanálisis automatizado para la cuantificación de SCC sérico en los laboratorios clínicos, existiendo variabilidad metodológica entre ellas. Consecuentemente, debemos realizar una verificación analítica y un estudio comparativo previo a la implementación de un nuevo procedimiento de medida en el laboratorio.

**Objetivos:** Verificar las características metrológicas para la cuantificación del SCC en la plataforma analítica Atellica SH® (Siemens), y comparar las concentraciones medidas en dicho analizador con las obtenidas en el Cobas e601® (Roche).

#### Material y método:

1. **Evaluación del límite de cuantificación (LoQ).** Se procesaron tres muestras durante cinco días (n=15), con una concentración próxima al LoQ declarado por el fabricante ( $\bar{x}_{LoQ}=0,24$  ng/ml).
2. **Medición de la imprecisión intraserial ( $CV_{intraserie}$ ) e interserial ( $CV_{interserie}$ ).**
  - i. Imprecisión intraserie: se procesó 10 veces en una misma serie el material control *Siemens Atellica SCC TM QC*, a dos concentraciones diferentes (n = 10 para cada concentración).
  - ii. Imprecisión interserie: se procesó 5 veces al día durante 4 series diferentes el mismo material de

control, a dos concentraciones diferentes (n=20 para cada concentración).

- iii. Imprecisión en el punto de corte: se procesaron 5 veces al día durante 2 series diferentes (n = 10) alícuotas procedentes de muestras con una concentración final próxima al valor discriminante, siendo el definido por el fabricante de 2,86 ng/ml.

**3. Estudio de intercambiabilidad de resultados.** Se procesaron en paralelo muestras de pacientes (n=50) por ambos analizadores, Cobas e601® y Atellica SH®. Se estudió el intervalo de medida (0,24-70 ng/ml). Se realizaron una regresión de Passing–Bablok y un análisis Bland–Altman.

El análisis estadístico se realizó con el software MedCalc® v.12.

**Resultados:** En la evaluación del LoQ, obtuvimos un CV de 9,51%.

Para la imprecisión, el fabricante declara un CV<7,5%. Los CV<sub>intraserie</sub> obtenidos en cada concentración estudiada fueron de 1,65% y 1,36%, respectivamente. Los CV<sub>interserie</sub> fueron 2,46% y 2,36%, respectivamente. Finalmente, el CV<sub>interserie</sub> obtenido en la concentración cercana al punto de corte, fue de 1,66%.

Según la regresión de Passing–Bablok se observaron diferencias constantes, pero no proporcionales.

En el análisis de Bland–Altman, la media de las diferencias en valor absoluto fue no significativa (Tabla 1). Además, la mayor dispersión se observó en rango de concentraciones más elevadas, alejadas del valor discriminante.

Passing-Bablok	OO (IC95%)	-0,245 (-0,32 – -0,10)
	Pendiente (IC95%)	1,068 (1,00 – 1,13)
Bland-Altman	Análisis de las diferencias (IC95%)	-0,4 (-4,7 – 3,9)

Tabla 1.

**Conclusiones:** En conclusión, se han verificado las especificaciones de imprecisión; tanto las declaradas por el fabricante como las establecidas como deseables por la SEQC<sup>ML</sup> para la cuantificación de SCC en suero (CV <19,7%), así como el LoQ declarado.

Además, aunque los resultados de ambos procedimientos de medida no son completamente intercambiables, estas diferencias no afectarían a la interpretación clínica de los resultados.

#### Bibliografía:

- Chen H, Tian L, Chen J, Sun P, Han R, Wu X, et al. Evaluation of 2 commercially systems for detection of serum squamous cell carcinoma antigen in pan squamous cell carcinoma. Cancer Control. 2020;27(1):107327482098302.

2020;27(1):107327482098302.

- Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke M, et al. Tumour Markers in Gynaecological Cancers – EGTM Recommendations. Anticancer Research. 1999;19(4A):2807-2810.

## 513

### VERIFICACIÓN DEL INTERVALO DE REFERENCIA DE CREATININA UTILIZANDO UN ENFOQUE INDIRECTO

C. Sanz Gea, G. González Silva, L. Conesa Milian, S. Garriga Edo, A.E. García Fernández, P. Gabriel Medina, Y. Villena Ortiz, A. Blanco Grau.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.

**Introducción:** Los intervalos de referencia (IR) son la herramienta más común de apoyo para la interpretación de resultados numéricos de laboratorio, por lo que es de vital importancia establecerlos correctamente.

En 2022, nuestro laboratorio cambió los analizadores de bioquímica AU5800 (Beckman Coulter®) por Atellica (Siemens Healthineers®). Esto también implicó el cambio de método de medida de Jaffé a enzimático. Inicialmente, se adoptaron los IR especificados en el insert del reactivo.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue verificar si los nuevos IR de creatinina estaban bien ajustados a nuestra población utilizando un enfoque indirecto mediante el cálculo y la comparación de *flagging rates*.

**Material y método:** Se recopilaron los resultados de creatinina almacenados en nuestro LIS durante seis meses en 2021 (AU5800) y de los mismos meses en 2022 (Atellica), con los siguientes criterios de inclusión: pacientes de Atención Primaria, edad mayor o igual a 18 años, índices séricos 0 y sin una solicitud clínica en el año anterior.

Se clasificaron los datos por sexo y grupos de edad (18-35, 36-45, 46-55, 56-65, 66-80, >80), y se calculó el porcentaje de resultados patológicos (*flagging rates*) de cada año de acuerdo con los IR correspondientes. Los resultados se compararon mediante el test de *Chi-cuadrado* (calculado con MedCalc®).

**Resultados:** Se obtuvieron resultados de creatinina de 52390 hombres y 83309 mujeres en 2021, y de 51953 hombres y 83489 mujeres en 2022.

Se encontró un 16,2% en 2021 y un 20,9% en 2022 de resultados patológicos de creatinina en hombres (p<0,0001); y un 14,9% en 2021 y un 30,2% en 2022 en mujeres

	Hombres				Mujeres			
	2021		2022		2021		2022	
	N	FR	N	FR	N	FR	N	FR
18-35	6747	5,16%	7200	8,21%	11975	5,81%	12974	14,85%
36-45	6198	7,02%	6028	9,70%	9867	7,73%	10245	16,79%
46-55	8283	9,26%	8216	15,44%	11916	8,06%	12174	19,67%
56-65	9846	13,85%	9739	24,57%	13136	8,47%	13258	22,95%
66-80	14360	21,48%	13996	64,95%	21613	15,27%	20770	36,10%
>80	6956	41,52%	6774	55,87%	14802	37,41%	14068	61,03%
<b>TOTAL</b>	<b>52390</b>	<b>16,20%</b>	<b>51953</b>	<b>20,90%</b>	<b>83309</b>	<b>14,90%</b>	<b>83489</b>	<b>30,20%</b>

Tabla 1. Resultados de flagging rates (FR) por sexo y edad. (Comunicación 513)

( $p < 0,0001$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos para ambos sexos con una  $p < 0,0001$ . Además, el porcentaje de resultados patológicos aumentó progresivamente con la edad para los dos sexos (Tabla 1).

**Conclusiones:** Los actuales IR de creatinina no se ajustan a nuestra población ya que se observa un mayor porcentaje de resultados patológicos con el nuevo método de medida respecto al anterior tanto en hombres como en mujeres en todos los grupos de edad, por lo que sería necesario el cálculo de nuevos IR.

Así mismo, el aumento progresivo de los *flagging rates* a medida que aumenta la edad en ambos sexos, sugiere que en el cálculo de los nuevos IR debería considerarse la estratificación por grupos de edad.

El análisis de los *flagging rates* se propone como una herramienta para la evaluación inicial y mediante aproximación indirecta de la adecuación de un IR.

#### Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline--3rd Edition, (Wayne, PA, 2008). CLSI document C28-A3 (ISBN 1-56238-682-4)

838

### COMPARATIVA DE MÉTODOS DE MEDIDA DE NIVELES DE ADA EN MUESTRAS BIOLÓGICAS

P. Casado Rey, L. Prados Lourés, M. Fernández López, J. Tamarit López, C. Talavera González, M.O. Ramos Rodríguez, A. Pérez Fuertes.

*Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos, Ferrol.*

**Introducción:** Los niveles de la enzima adenosina desaminasa (ADA) en muestras biológicas, principalmente en líquido pleural (LP) y cefalorraquídeo (LCR), se utilizan para el diagnóstico de tuberculosis. Su elevado valor predictivo positivo y negativo permite en poblaciones de elevada prevalencia establecer el diagnóstico sin recurrir a la biopsia, mientras que en países de baja prevalencia, un resultado negativo, obligará a buscar diagnósticos alternativos.

Aunque actualmente los puntos de corte más aceptados son 40 U/L y 9 U/L para LP y LCR respectivamente, la falta de armonización en la medida del ADA hace que en las diferentes publicaciones encontremos una gran variedad de puntos de corte<sup>1</sup>.

**Objetivo:** Comparar dos métodos comerciales de determinación de ADA (Spinreact y Diazyme) frente al método actualmente empleado en nuestro laboratorio (Werfen).

**Material y método:** Se procesaron un total de 35 muestras (15 LCR, 11 LP y 9 muestras de control) en un

analizador Atellica de Siemens. Para valorar el grado de correlación analítica entre métodos se empleó el método de Passing-Bablok<sup>2</sup>. Para evaluar la relación lineal se calculó el coeficiente de Pearson ( $r$ ) y el coeficiente de determinación ( $R^2$ ). Para estudiar el grado de concordancia analítica se aplicó el método gráfico de Bland-Altman<sup>3</sup>.

#### Resultados:

##### A- Diazyme-Werfen

La ecuación de la recta de regresión lineal fue: Diazyme = 0,584 x Werfen - 1,116. Ordenada: -1,116 [IC95%: -2,076- -0,284]; pendiente: 0,584 [IC95%: 0,425-0,787]. La  $r$  de Pearson fue de 0,992 y  $R^2$  0,984.

El método Bland-Altman mostró que las concentraciones de ADA por el método de Diazyme fueron un 56% más bajas que por el método de Werfen (media de las diferencias: -0,558 [IC95%: -0,733- -0,383]

##### B- Spinreact-Werfen

La ecuación de la recta de regresión lineal fue: Spinreact = 0,555 x Werfen - 2,0126. Ordenada: -2,0126 [IC95%: -6,1532- -0,2295]; pendiente: 0,555 [IC95%: 0,373 - 0,870]. La  $r$  de Pearson fue de 0,997 y  $R^2$  0,994.

El método Bland-Altman mostró que las concentraciones de ADA por el método de Spinreact fueron un 43% más bajas que por el método de Werfen (media de las diferencias: -0,43 [IC95%: -0,543- 0,318], situándose la media de la diferencia por debajo de la línea de concordancia inferior (-1,96 SD).

**Conclusiones:** La comparación entre los métodos de ADA demuestran una mala correlación analítica. Los IC de la ordenada en el origen y de la pendiente de las rectas de regresión en ambos casos no incluyen el 0 ni el 1, respectivamente, evidenciando diferencias sistemáticas constantes y proporcionales.

El análisis de Bland-Altman mostró importantes diferencias entre los resultados de los métodos a estudio y el método de Werfen. Además, el IC de la media de las diferencias no incluye el valor 0 en ninguna de las comparaciones, por lo que podemos afirmar que entre los métodos existen diferencias estadísticamente significativas.

La falta de armonización en la medida del ADA impide la comparación de resultados entre las distintos métodos y obliga a que cada laboratorio establezca sus propios puntos de corte o que al menos utilice los publicados en la bibliografía de poblaciones similares que empleen su misma metodología.

#### Bibliografía:

- Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis.* 2015;7(6):981-91.
- Passing H, Bablok W. Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample sizes. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part II. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1984;22(6):431-45.
- Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8(2):135-60.

## PRUEBAS A LA CABECERA DEL PACIENTE (POCT)

514

### CRISTALES DE HEMATOIDINA EN LCR: ¿ERROR PREANALÍTICO O CAUSA PATOLÓGICA?

A. Santos Martín, C. Andrés Fernández, L. Navarro Casado, J. Torres Hernández, L. Criado Cuenca, M.F. López Marín, P. Izquierdo Martínez, O. Baixauli Algilaga.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** Varón de 59 años que acude a Urgencias por cuadro confusional agudo. En el TAC realizado se observa hemorragia subaracnoidea difusa y otras complicaciones relacionadas, completando el estudio mediante angio-TAC y destacando un aneurisma (5x6x7cm). Se realiza de urgencia colocación de drenaje ventricular externo a causa de hidrocefalia obstructiva, extrayendo posteriormente LCR para su análisis en laboratorio.

**Exposición del caso:** El líquido presentaba aspecto turbio y color pardo-oscuro, con sobrenadante muy xantocrómico (rubí intenso). Glucosa de 32 mg/dL y proteínas de 1.66 g/L. Recuento celular: 4350 leucocitos (60 % polimorfonucleares) y 17250 hematíes.

Adicionalmente, se observaron cristales extracelulares de aspecto romboidal, color anaranjado-amarillento vibrante y tamaño pequeño (similar a hematíes). Su análisis morfológico resultó compatible con hematoidina.

**Discusión:** Este derrame con características de exudado, concuerda con el origen quirúrgico de la muestra.

La presencia de cristales en LCR es poco frecuente, siendo dentro de esta rareza, los de hematoidina los más frecuentes.

En el caso presentado estos cristales se encuentran en el contexto de una hemorragia cerebral aguda debido a la extravasación hemática a un compartimento cerrado y con baja oxigenación. Después de que los hematíes sean fagocitados y procesados por macrófagos los cristales son liberados como subproductos a lo largo de 6-7 días.

Entre las principales causas de hemorragia destacan la rotura de aneurismas, malformaciones arteriovenosas, ictus o derrames cerebrales.

La presencia de estos cristales también se relaciona con muestras con alto contenido en hematíes y retraso en su procesado tras la extracción. En estos casos los cristales formados no se deben a causas patológicas sino a un posible manejo preanalítico incorrecto de la muestra.

Es importante la correcta identificación de los cristales de hematoidina y conocer los posibles condicionantes de

su formación in-vitro vs. in-vivo con el fin de informarlos correctamente y evitar interpretaciones erróneas. A pesar de que su presencia no indica una patología directa nos puede ayudar a conocer el tiempo aproximado de evolución de una hemorragia o que la muestra no es óptima para su estudio, especialmente si su presencia en LCR es inesperada.

En nuestro caso, al haber sido examinada inmediatamente tras la extracción, la visualización de estos cristales procedentes de un drenaje ventricular nos indica que la hemorragia subaracnoidea llevaba varios días de evolución, permitiendo descartar una punción traumática y una demora en el procesamiento. El paciente evolucionó favorablemente y dada la estabilidad clínica fue dado de alta a cargo del Servicio de Neurología.

515

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA EL CRIBADO DE DROGAS DE ABUSO EN ORINA

B. Herrera, A. Bley, M. Delgado, L. Rancaño, V. Robles, B. González De La Presa, R. Fernández.

*Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

**Introducción:** Los métodos de inmunoanálisis son métodos baratos, rápidos y sensibles utilizados frecuentemente para el cribado de drogas de abuso en orina, donde su principal objetivo es confirmar la ausencia de drogas en estas muestras. Sin embargo, son métodos poco específicos que pueden generar falsos positivos y por tanto, en determinados contextos clínico-legales, se requiere un método confirmatorio para verificar la presencia de la droga. Entre estos métodos destacan los inmunoanálisis homogéneos (IH), que se pueden incorporar en equipos automatizados, y los métodos inmunocromatográficos (IC) incorporados en equipos Point-of-Care-Testing (POCT). Estos últimos ofrecen una mayor rapidez en la obtención del resultado, siendo equipos fáciles de usar y portátiles lo que los hace muy útiles en servicios de urgencias, controles antidoping y pruebas de drogas en el lugar de trabajo. Sin embargo, su capacidad para procesar múltiples muestras al mismo tiempo es limitada y su sensibilidad (S) y especificidad (E) pueden ser inferiores a los IH.

**Objetivos:** Evaluar la fiabilidad analítica de dos equipos POCT en la medición de seis drogas de abuso en orina, usando como referencia los resultados obtenidos con procedimientos IH.

**Material y Métodos:** Se seleccionaron muestras de drogas en orina analizadas por IH incorporados en el Atellica Solution (Siemens Healthineers) a las que se solicitaban una o varias de las siguientes drogas: cannabis

	Atellica		S (%) POCT		E (%) POCT	
	Positivas	Negativas	Monlab	Deltalab	Monlab	Deltalab
<b>Cannabis</b>	15	27	66,7	93,3	100	96,3
<b>Benzodiacepinas</b>	28	16	89,3	92,8	93,6	93,8
<b>Metadona</b>	6	44	100	100	100	100
<b>Opiáceos</b>	2	44	100	100	100	97,4
<b>Anfetaminas</b>	13	33	100	92,3	96,9	96,9
<b>Cocaína</b>	24	27	100	100	96,3	96,3

(Comunicación 515)

(42), benzodiazepinas (46), metadona (50), opiáceos (46), anfetaminas (46) y cocaína (52). Las muestras fueron escogidas al azar y posteriormente se analizaron por los dos procedimientos de IC en placa (Monlab y Deltalab). Los resultados fueron expresados de forma cualitativa en función del punto de corte de cada droga. Los tres equipos compartieron el mismo punto de corte excepto para las benzodiazepinas, el cual fue de 300µg/L para Atellica y Deltalab y 200µg/L para Monlab. En el caso de las anfetaminas, el método de referencia mide conjuntamente anfetamina, MDA y MDMA mientras que los POCT sí diferencian entre estos componentes, hecho que se ha tenido en cuenta para los cálculos.

Se calculó la S y E diagnóstica para cada droga en los equipos POCT utilizando como referencia los resultados del IH.

**Resultados:** Los resultados se muestran en la tabla.

**Conclusiones:** En general los equipos POCT evaluados presentan una buena S y E. Únicamente destacar una S más baja (66,7%) en el cannabis, posiblemente debido a que las muestras fueron congeladas para su posterior medición en los POCT y este es un factor que puede interferir en los resultados tal y como se ha sido descrito en la literatura. Este estudio muestra que estos procedimientos POCT pueden ser útiles para la detección rápida de drogas en orina siendo su fiabilidad parecida a la mostrada por los procedimientos de IH.

#### Bibliografía:

1. Romberg RW., Past MR. Reanalysis of forensic urine specimens containing benzoylcegonine and THC-COOH. J Forensic Sci. 1994;39(2):479-485.
2. Dugan S., Bogema S., Schwartz RW., Lappas NT. Stability of drugs of abuse in urine samples stored at -20 °C. Journal of Analytical Toxicology. 1994;18(7):391-396.
3. Dagar M., Yadav S., R Sai VV., Satija J., Bhatia H. Emerging trends in point-of-care sensors for illicit drugs analysis. Talanta. 2022 Feb 1;238(Pt 2):123048.

516

## APLICACIÓN DE NUEVAS ESTRATEGIAS EN POCT PARA MEJORAR LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

R. Fernández, J. Bedini, N. Rico.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** El estudio de la gasometría mediante POCT se emplea cada vez más en pacientes críticos que requieren una monitorización efectiva para el diagnóstico y tratamiento rápido. Actualmente, disponemos de 21 gasómetros repartidos en salas conectados con el sistema informático del hospital (HIS). Para ello, la enfermera/o debe identificar la muestra con el número de historia clínica (NHC).

En Diciembre de 2022, de los 21 gasómetros 8 presentaban un % de muestras mal identificadas (%MMI) >5% (objetivo de calidad: <5%). Esto suponía asignar erróneamente resultados en NHC de otros pacientes. Ante esta situación, se realizaron las siguientes acciones correctivas: incorporación de un facultativo responsable de POCT, homogeneización en el sistema de identificación, activación de demográficos en los gasómetros para realizar doble identificación de la muestra (doble check) y formación del personal de enfermería.

**Objetivo:** Evaluar si las acciones realizadas han conseguido disminuir el %MMI mejorando así la seguridad del paciente.

**Material y métodos:** Todos los gasómetros son equipos RapidPoint500e (Siemens Healthineers). Se calculó mensualmente el %MMI y la diferencia porcentual de MMI (Dif%MMI) respecto Diciembre 2022:

$$\%MMI = \frac{N^{\circ}MMI}{N^{\circ}muestras analizadas} \times 100$$

$$Dif\%MMI = \frac{\%MMI \text{ mes año 23} - \%MMI \text{ Dic22}}{\%MMI \text{ Dic22}} \times 100$$

**Resultados:** En la Tabla se recogen los resultados.

En Abril de 2023, tras 4 meses de acciones correctivas, 4 de los 8 gasómetros presentaron una importante reducción del Dif%MMI, de 54% a 94,4%. De estos 4 gasómetros, 3 han conseguido un %MMI <5% y por tanto aceptable. Intermedios pese a estar en un 13,8% ha reducido sustancialmente el %MMI en comparación con Enero 2023 (53,7%).

En los otros 4 gasómetros el %MMI sigue siendo elevado debido al continuo cambio de personal (Quirófano, Urgencias), la no disposición de NHC en recién nacidos (Partos) y el bajo número de muestras procesadas (Radiología), por tanto una incorrecta identificación en una única muestra altera de forma sustancial el indicador.

El mes de Marzo no se considera representativo ya que el hospital sufrió un ciberataque afectando el flujo de trabajo habitual. Alguno de estos gasómetros (Urgencias), no se han podido reconectar, impidiendo la explotación de datos del mes de Abril.

**Conclusiones:** La aplicación de medidas correctivas ha disminuido considerablemente el %MMI mejorando así

		Hemodinámica	Intermedios	Neonatos	Partos	Quirófano Pasillo	Quirófano Urgencias	Radiología Intervencionista	Urgencias
Dic22	%MMI	14,3	ND	9,1	10,5	5,1	11,5	7,4	24,7
Ene23	%MMI	6,9	53,7	6	13,9	10,2	7,7	4,5	25,2
	Dif%MMI	-51,7	ND	-30,8	32,5	100,9	-33,3	-38,6	1,7
Feb23	%MMI	7,1	30,8	6	10,1	3,8	10,1	0,0	20,3
	Dif%MMI	-50,6	-74,4	-32,8	-3,8	-26,4	-12,5	-100,0	-18,1
Mar23	%MMI	10,5	20,0	1	17,3	11,9	10,7	14,6	27,1
	Dif%MMI	-26,3	-62,7	-83,3	-64,5	133,5	-6,9	97,6	9,7
Abr23	%MMI	4,1	13,8	1	9,7	2,3	14,7	8,1	ND
	Dif%MMI	-71,6	-74,3	-94,4	-7,3	-54,0	27,6	9,5	ND

(Comunicación 516)

la seguridad del paciente. Las medidas más significativas han sido la incorporación de un facultativo y la implantación del *double check*. Sin embargo, es importante ser constante y seguir instaurando acciones correctivas para mejorar la seguridad del paciente.

#### Bibliografía:

- Oliver P, Alonso R, Lirón J, Monzó V, Navarro X, Noval JA, et al. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). Rev Lab Clin. 2016; 9(2):60-80.
- Documento de comisión/grupo de trabajo. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). Point-of-care testing guidance (POCT). Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Rev. Lab. Clin. 2016; 9 (2): 60-80.

517

### APLICACIÓN DE TEST VISCOELÁSTICO DE LA COAGULACIÓN EN LA CORRECCIÓN DE COAGULOPATÍA EN LA HEMORRAGIA POSTPARTO

J.L. Rubio Prieto, P. Lesmes-García Corrales, I. Rodríguez Martín, J.L. García De Veas Silva, J.Á. Noval Padillo, R. Cabra Rodríguez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** Los ensayos viscoelásticos de coagulación ofrecen una alternativa a las pruebas clásicas para la guía de terapia transfusional con tiempo de respuesta muy breve. No obstante, existen situaciones que producen alteraciones específicas de la hemostasia, requiriendo una correcta interpretación del test para corregirlas adecuadamente.

A continuación, se expone un caso en el que se describe el uso de test viscoelástico de coagulación para la corrección de la hemostasia en sangrado obstétrico.

**Exposición del caso:** Mujer de 34 años, primípara, ingresa en nuestro servicio de Obstetricia para someterse a cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Tras esta primera intervención reingresa en el quirófano por hemorragia postparto para colocación de balón de Bakri.

Tras comprobar persistencia de sangrado por balón de Bakri, se envía petición de estudio tromboelastográfico junto a petición de estudio de coagulación y hemograma al laboratorio de Urgencias. Se realiza test viscoelástico en *Clotpro*<sup>®</sup> (*GmbH*), cuyos resultados, junto a los del hemograma, se muestran en la tabla 1.

Prueba	Tiempo de coagulación (segundos)	Firmeza máxima del coágulo (milímetros)	Hemograma	
EXTEST	175(37-84)	41(53-68)	Hemoglobina (gramos/decilitro)	Plaquetas (*10 <sup>9</sup> /litro)
INTEST	276(96-224)	38(48-66)	9,3 (12-16)	158 (130-450)
FIBTEST		0(12-28)		

Tabla 1: Parámetros del test tromboelastográfico junto a los valores de hemoglobina y plaquetas obtenidos en el hemograma. Los valores de referencia de cada prueba se indican entre paréntesis.

En el tromboelastograma se evidencia una prolongación importante de los tiempos de coagulación en ambas vías (EXTEST:vía extrínseca; INTEST: vía intrínseca) junto a una reducción significativa de la firmeza del coágulo, con incapacidad total para coagular a expensas de fibrinógeno (FIBTEST). Ante estos hallazgos, se consensua con Anestesia administrar 75 miligramos/kilogramo de peso de fibrinógeno y, una vez administrado, repetir el ensayo.

Tras la administración del fibrinógeno (cinco gramos en total) se envía nueva muestra al laboratorio, cuyos resultados se exponen en la tabla 2:

Prueba	Tiempo de coagulación (segundos)	Firmeza máxima del coágulo (milímetros)	Hemograma	
EXTEST	65(37-84)	55(53-68)	Hemoglobina (gramos/decilitro)	Plaquetas (*10 <sup>9</sup> /litro)
INTEST	180(96-224)	54(48-66)	7,5 (12-16)	159 (130-450)
FIBTEST		12(12-28)		

Tabla 2: Resultados del segundo tromboelastograma tras la administración de fibrinógeno.

Tras la normalización de valores del tromboelastograma, se acuerda con Anestesia administrar dos gramos más de fibrinógeno para subir la firmeza máxima del coágulo en FIBTEST y dos concentrados de hematíes para controlar la anemia. Finalmente, se consigue controlar el sangrado, tras lo que la paciente mejora significativamente y recibe el alta seis días después.

**Discusión:** A pesar de la prolongación de los tiempos de coagulación, al tratarse este caso de un sangrado obstétrico, se optó por corregir primero el déficit de fibrinógeno, ya que es un factor de riesgo independiente asociado a progresión a hemorragia postparto severa. La mejoría general de todos los valores del tromboelastograma tras administrar fibrinógeno demuestra la decisión acertada.

En conclusión, para sacar el mejor partido a los test viscoelásticos de coagulación por parte del laboratorio, es necesario conocer las alteraciones hemostáticas propias de cada emergencia clínica, adaptando la interpretación de los resultados a las mismas.

#### Bibliografía:

- Mallaiah, S., Barclay, P., Harrod, I., Chevannes, C. and Bhalla, A. (2015), Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*, 70: 166-175.

518

### BENEFICIOS DE LA IMPLICACIÓN DEL LABORATORIO CENTRAL EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LABORATORIOS POINT OF CARE TESTING EN ATENCIÓN PRIMARIA

Á. Piedra Aguilera, L. Jiménez Añón, Y. González Utrera, E. Rufo Vicente, S. Malumbres Serrano.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** Los centros de atención primaria (CAP) que dan cobertura 24 horas/365 días están preparados



para atender pacientes nivel IV o V (sistema español de triaje). Para ello disponen de dispositivos *point of care testing* (POCT). Asimismo, se caracterizan por tener un alto recambio de profesionales no habituados en el manejo de estos equipos. La implicación de los laboratorios centrales es necesaria para aplicar con éxito los estándares de calidad habituales. Adicionalmente, la detección de los errores más frecuentes permite optimizar la formación.

**Objetivo:** Evaluar la implicación del laboratorio central en las fases iniciales de implementación de laboratorios POCT en Atención Primaria mediante indicadores.

**Material y métodos:** Durante 2022, facultativos y residentes de nuestro laboratorio trabajaron presencialmente en 6 CAP. En los CAP-5 y CAP-6 el laboratorio participó en la implementación del POCT desde el inicio. En los otros 4 CAP el POCT ya funcionaba antes de incorporarse el personal del laboratorio central. La implementación del POCT incluyó: instalación de analizadores, incorporación del sistema informático del laboratorio (SIL), formación del personal para el manejo de los analizadores y la validación técnica de los resultados, y seguimiento de incidencias técnicas y analíticas derivadas.

Para poder cuantificar y analizar las incidencias más habituales, se configuraron 3 comentarios de contenedor en el SIL: *resultado no validado técnicamente, no transmitido al SIL y validado con hemólisis*. Durante la validación facultativa por parte del laboratorio central, se marcaron con la incidencia correspondiente aquellas muestras que lo requirieron, lo que permitió realizar la exportación y análisis de datos posterior.

**Resultados:** Los CAP-5 y CAP-6 mostraron el menor porcentaje de errores en la validación. El CAP-2 registró el mayor porcentaje de incidencias para cada indicador evaluado, seguido por el CAP-4. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Evaluación de 3 indicadores de calidad analizados en 6 CAP.

CAP	Tipo incidencias	Número incidencias	Número total peticiones	Incidencias (%)
1	VH	48	359	13,4
	NVT	1686	11169	15,1
	NT	697	11169	6,2
2	VH	31	201	15,4
	NVT	2891	7666	37,7
	NT	739	7666	9,6
3	VH	37	330	11,2
	NVT	1462	9325	15,7
	NT	833	9325	8,9
4	VH	6	46	13,0
	NVT	1082	3581	30,2
	NT	167	3581	8,2
5	VH	33	288	11,5
	NVT	65	9270	0,7
	NT	105	9270	1,1
6	VH	33	309	10,7
	NVT	144	10257	1,4
	NT	63	10257	0,6

VH (validado con hemólisis); NVT (no validado técnicamente); NT (no transmitido).

**Conclusiones:** Los CAP con menor porcentaje de incidencias fueron aquellos en los que el laboratorio central implantó el POCT y formó a los profesionales desde el inicio. Estos datos reflejan la importancia de que el laboratorio central se implique desde el inicio en la gestión y seguimiento de los laboratorios POCT. Asimismo, permite optimizar la destinación de recursos en función de las necesidades formativas en los CAP.

#### Bibliografía:

- Mogensen C et al. Point of care technology or standard laboratory service in an emergency department: is there a difference in time to action? A randomised trial. *SJTREM*, 2011; 19:49.
- Gubala V et al. Point of care diagnostics: status and future. *Anal Chem*. 2012; 84(2):487-515.
- Junker R et al. Point of care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (33):561-7.

## 519

### COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA EN NEONATOS MEDIANTE POCT Y EL MÉTODO DE LABORATORIO: UN ESTUDIO COMPARATIVO

F. Calvo Boyero, L. Carrasco Parrón, A. Fernández Del Pozo, C. Cueto-Felgueroso Ojeda, E.A. López Jiménez.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La medición precisa de los niveles de bilirrubina en neonatos es esencial para el manejo de la ictericia neonatal.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar la intercambiabilidad de los resultados de la determinación de bilirrubina utilizando el método POCT GEM 5000 de Werfen y el método de laboratorio para la determinación de la bilirrubina total en un sistema de Roche Diagnostics.

**Material y Métodos:** Se emparejaron 239 muestras de pacientes para realizar intercambiabilidades entre el método POCT (GEM 5000, Werfen) y el método de laboratorio de rutina (Cobas, Roche). Se evaluó la intercambiabilidad de los métodos utilizando la regresión de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson. Se utilizó el programa estadístico MedCalc® para realizar los análisis.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 2,10 días (Rango Inter cuartílico: 0-5,9 días). Al comparar los resultados de la bilirrubina total obtenidos mediante el método de laboratorio (x) con los resultados de la bilirrubina total obtenidos mediante el método POCT (y), se observó una diferencia proporcional, donde los resultados obtenidos mediante POCT fueron en promedio 1,13 veces más altos que los obtenidos mediante el método de referencia. Los resultados completos se presentan en la Tabla 1, que muestra la regresión de Passing-Bablok entre ambos equipos.

Además, al tomar como referencia los valores de referencia de la EFLM Biological Variation Database ( $CV_I$  21,8 y  $CV_G$  28,4), se calculó la media de las diferencias mediante el análisis de Bland-Altman. Los resultados indicaron que ambos métodos son intercambiables en términos de precisión. Estos resultados se presentan en la Tabla 2, que muestra la media de las diferencias, la desviación deseable,  $CV_I$  (coeficiente de variación intra-individual) y  $CV_G$  (coeficiente de variación inter-individual).

Determinación	N	Ecuación de Regresión	Coeficiente de correlación	Passing-Bablok	
				Diferencias sistemáticas	Diferencias proporcionales
Bilirrubina Capilar	239	$y = -0,34 + 1,13 x$		-0,34 (-0,67 a -0,036)	1,13 (1,10 a 1,16)

**Tabla 1.** Regresión de Passing-Bablok entre ambos equipos ( $y =$  POCT,  $x =$  Laboratorio).

Determinación	N	Media de las diferencias	Desviación deseable	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>
Bilirrubina Capilar	239	-0,94	9,0	21,8	28,4

**Tabla 2.** Se calcula la desviación deseable como la óptima según la fórmula  $D'm < 0,25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

**Conclusiones:** Existe concordancia entre los métodos de POCT y el método de laboratorio. El uso de la tecnología POCT permite utilizar muestras pequeñas de sangre completa neonatal, reduciendo el volumen neto de sangre extraída y proporcionando resultados en menos de un minuto.

Los resultados obtenidos mediante el GEM 5000 para la bilirrubina mostraron una buena correlación con el analizador Cobas, aunque se observó un sesgo proporcional significativo. Esta discrepancia podría explicarse por la diferencia en la matriz utilizada (suero frente a sangre completa). Por último, cabe destacar que las pautas de la Academia Americana de Pediatría se basan en los resultados de la bilirrubina total en suero. Sin embargo, se considera que la muestra capilar es aceptable y no se recomienda confirmar un resultado mediante una muestra venosa, ya que esto retrasaría el inicio del tratamiento.

#### Bibliografía:

- Borgard JP, Szymanowicz A, Pellae I, Szmidi-Adjidé V, Rota M. Determination of total bilirubin in whole blood from neonates: results from a French multicenter study. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(9):1103-10.
- Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, Grout RW, Bundy DG, Stark AR, Bogen DL, Holmes AV, Feldman-Winter LB, Bhutani VK, Brown SR, Maradiaga Panayotti GM, Okechukwu K, Rappo PD, Russell TL. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 2022 Sep 1;150(3):e2022058859.

## 520

### IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA ANALÍTICO JUNTO AL PACIENTE EN UN CENTRO DE SALUD

A. Muñoz Colmenero, E. Ocaña Pérez, J. Pastor Camacho, L. Romero Reyes, M.A. Martín Alcolea, J. Jódar Elvira.

Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.

**Introducción:** El colapso en los Servicios de Urgencias Hospitalarios supone un grave problema sanitario que lejos de solucionarse, tiende a aumentar. Este colapso se traduce en una mala calidad en la asistencia sanitaria a los pacientes, mala gestión de los recursos y malestar entre los profesionales al no realizar su trabajo en condiciones óptimas.

La asistencia y resolución, de gran parte de estos pacientes, desde los servicios de Urgencias de Atención

Primaria es posible si se dota a estos servicios de herramientas básicas.

Entre estas herramientas encontramos los sistemas analíticos en estructura POCT (Point-of-care-testing) que permiten realizar una analítica básica junto a la cabecera del paciente para apoyar la decisión clínica del médico y optimizar los recursos sanitarios.

**Objetivos:** Implantar un sistema POCT en un determinado centro de salud (CS) de nuestra área, que por su distancia al hospital de referencia y su elevado número de urgencias, 36.000 urgencias anuales, puede beneficiarse de esta tecnología, evitando traslados innecesarios.

**Material y métodos:** Hace tres meses se instaló un sistema analítico en estructura POCT en un CS de nuestro distrito sanitario.

Los pacientes proceden del área de Urgencias de dicho CS que ofrece un servicio de Urgencias de 24 horas. Según la orientación diagnóstica el médico podrá solicitar un conjunto de pruebas analíticas, a través de un perfil analítico (tabla 1), previamente consensuadas y protocolizadas con nuestra UGC. Cada perfil analítico engloba una serie de patologías definidas. Entre las pruebas analíticas encontramos la albúmina, fosfatasa alcalina, GPT, GOT, amilasa, creatinina, GGT, glucosa, proteínas totales, urea, ácido úrico, bilirrubina total, hemograma, gasometría venosa, sistemático de orina, troponina y dímero D. Tras la petición electrónica por parte del médico, el personal de enfermería procede a la extracción, recogida de muestras, y a su análisis. El médico recibe los resultados de manera automática en la historia clínica del paciente, con un beneficio del recurso en acto único. Los procesos son supervisados por el laboratorio a través de la herramienta informática POC-IT, prestando un apoyo asistencial en todo momento.

Tabla 1. Pruebas analíticas según perfiles.

PERFIL PRUEBAS ANALÍTICAS  
Bioquímica Gases Hemograma Troponina Dímero D  
Sistemático  
CARDIACO  
TEP  
INFECCIOSO  
INFECCIOSO-RESPIRATORIO  
RESPIRATORIO  
METABÓLICO  
DM descompensada

**Resultados:** Se han analizado 39 peticiones, distribuidas, según perfiles en: 14 cardíacos, 3 TEP, 9 infecciosos, 6 infecciosos-respiratorios, 1 respiratorio, 2 metabólicos, 2 DM descompensadas.

Tres pacientes fueron atendidos en su domicilio y 36 acudieron al CS. Del total, 12 fueron trasladados a las urgencias hospitalarias y al resto se les dio el alta domiciliaria.

Los traslados fueron motivados, en gran parte, por la analítica del paciente: 1 neutrofilia, 1 hiperglucemia, 1 neutropenia, 1 linfopenia grave, 2 elevaciones de troponina. Hubo 6 traslados con analítica normal.

**Conclusiones:** Con los resultados analíticos el médico presenta mayores herramientas para proceder al diagnóstico clínico y decidir si el traslado del paciente al servicio de Urgencias hospitalario es necesario o no.

Se evitan traslados innecesarios disminuyendo el número de consultas al Servicio de Urgencias Hospitalario.

Hay que seguir trabajando para evitar un uso inadecuado de los POCT.

#### Bibliografía:

- Oliver Sáez P, Alonso Díaz R, Lirón Hernández J, Monzó Inglés V, Navarro Segarra X, Noval Padillo JÁ, et al. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). Rev.lab.clín 2016;60-80.
- Wang P, Kricka LJ. Current and Emerging Trends in Point-of-Care Technology and Strategies for Clinical Validation and Implementation. Clin Chem. 2018 Oct;64(10):1439-1452.

## 521

### INTERCAMBIABILIDAD HIPOPOTASEMIAS POCT VS. LABORATORIO CENTRAL

R. Palma Fernández<sup>1</sup>, A. Escobar Medina<sup>2</sup>, M. Torres Fernández<sup>1</sup>, F. Bedoya García<sup>1</sup>, E. Martín Torres<sup>1</sup>, E. De Rafael González<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario, Toledo; <sup>2</sup>Hospital Ernest Lluch de Calatayud, Calatayud.

**Introducción:** Los dispositivos a la cabecera del paciente (POCT) están en auge, ya que permiten obtener un resultado de forma rápida con un manejo sencillo, minimizando el proceso preanalítico de la muestra. El liderazgo del laboratorio clínico en todo este proceso resulta indispensable para que el resultado, además de rápido, sea fiable y quede integrado en la historia del paciente. Además, es imprescindible realizar un estudio de intercambiabilidad de resultados obtenidos en estos equipos frente a los que proporciona el laboratorio central.

**Objetivos:** El principal objetivo de este estudio fue comparar los resultados de potasio <3 mmol/L obtenidos en muestras de gasometrías, paralelamente a los de este ión en muestras séricas.

Los resultados obtenidos se compararon, a su vez, con estudios de intercomparación previos para verificar si existían diferencias en distintos intervalos analíticos.

**Material y métodos:** Se recogieron los resultados de 62 muestras con valores de potasio en gasometría <3 mmol/L, no hemolizadas y que, además, tenían resultado de este parámetro en suero. Tanto el suero como la jeringa heparinizada se extrajeron a la misma hora, para evitar diferencias intraindividuales.

Los valores de este catión se han comparado con otro estudio de intercomparación previo en el que se recogieron 40 muestras con diferentes valores de potasio (hipo-, hiper- y normopotasemia).

Para ello se han empleado los siguientes analizadores:

- Gasómetro GEM Premier 5000 (*Werfen*).
- Cobas c702 (*Roche*).

**Resultados:** Se realizó un análisis de las diferencias mediante el método de *Bland-Altman*. Los resultados obtenidos para muestras con potasio <3mmol/L y para muestras que comprenden todo el intervalo de medición se muestran en la siguiente tabla:

		Muestras hipopotasemia	Muestras intervalo analítico
<i>n</i>		62	40
<i>Dm absoluta</i>		0.29	0.17
<i>D'm relativa</i>		10.86	4.38
Criterio biológico	<i>CVi</i>	4.1	
	<i>CVg</i>	4.2	
	<i>D- Mínima</i>	6.459	
	<i>D- Máxima</i>	4.306	
Criterio estadístico	<i>SD'm relativa</i>	10.37	4.51
	<i>IR inferior</i>	-9.46	-4.46
	<i>IR superior</i>	63.75	13.22

*Dm: diferencias medias*

*CV: Coeficiente de variación intraindividual (i)- interindividual (g)*

*D: Diferencia*

*SD: Desviación estándar*

*IR: intervalo de referencia*

Ambos estudios mostraron intercambiabilidad en los niveles de potasio en sangre total y en suero, según el criterio estadístico. En cambio, observamos que en las analíticas con hipopotasemia, las diferencias entre ambas muestras son más acentuadas (no cumplen el criterio biológico). En el caso de aquellas muestras que cubren todo el intervalo de medición, observamos diferencias menores, cumpliendo el criterio mínimo de variabilidad biológica.

**Discusión:** Según hemos establecido desde el laboratorio, los servicios que disponen de gasómetro POCT realizan los controles analíticos en dichos dispositivos para evitar duplicar pruebas y gestionar los recursos disponibles de forma eficaz. Por tanto, en estos casos, si es necesario aportar potasio a un paciente con hipopotasemia, y puesto que éste tiene un intervalo de VB estrecho, se debe ajustar en función de los resultados obtenidos en el gasómetro. Es necesario que el seguimiento de este tipo de pacientes se realice siempre con el mismo analizador, para evitar posibles confusiones, ya que la tecnología empleada en el laboratorio es diferente y está sujeta a otros tipos de interferencias.

#### Bibliografía:

- Buño, P. Oliver, "Los errores en las pruebas de cabecera pueden resultar en falsos niveles de potasio" Adv Lab Med 2022; 3(2): 147-152.
- E. Prada, R. Blázquez et al. "Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados" Rev Lab Clin. 2014;7(1):17-24.

## 522

### MEJORA DEL TIEMPO DE DECISIÓN MÉDICA EN URGENCIAS MEDIANTE LA IMPLEMENTACIÓN DE SISTEMAS DE POCT

S. Martín Pérez<sup>1</sup>, J.Á. Noval<sup>2</sup>, J.P. García Durán<sup>2</sup>, M. Jiménez Barragán<sup>1</sup>, M.D. Avilés Gómez<sup>2</sup>, M.Á. Rivera Vizcaíno<sup>2</sup>, A. León-Justel<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** El tiempo de atención médica al paciente es un factor crítico en la eficiencia y calidad de la atención

hospitalaria. El TAMCO (tiempo desde la primera anotación médica en la historia hasta que se "decide" el alta o ingreso en hospitalización) es una medida importante que refleja la rapidez con la que se toman decisiones clínicas. En este estudio, nos centramos en evaluar cómo la implementación de sistemas de laboratorio de POCT (Point Of Care Testing), también conocidos como pruebas en el punto de atención al paciente, puede mejorar el tiempo de TAMCO.

**Objetivos:** El propósito de este estudio es investigar si la utilización de sistemas de laboratorio de POCT puede reducir el tiempo de TAMCO en comparación con los métodos convencionales de laboratorio.

**Material y Método:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital clínico, utilizando datos de 200 pacientes. Se dividieron en dos grupos: uno en el que se utilizaron pruebas de laboratorio de POCT (n=100) y otro en el que se utilizaron métodos convencionales de laboratorio (n=100). Se registró el tiempo de TAMCO en minutos para cada paciente.

Se seleccionaron a pacientes mayores o de 18 años que acudieron al servicio de urgencias y se les asignó prioridad 3, con motivo de consulta relacionado con enfermedades del sistema respiratorio, del sistema genitourinario, dolor abdominal y pélvico, hemorragia no clasificada en otra parte, dolor no especificado, enfermedades del sistema circulatorio, enfermedades de los órganos genitales masculinos y cefalea.

Además se determinó que su consulta necesitara para resolverse de estudio analítico con los siguientes parámetros del sistema POCT: niveles de glucosa, sodio, potasio, creatinina, urea, gases en sangre, hemograma, sistemático de orina y/o pruebas de coagulación (INR). Estos mismo criterios se usaron para seleccionar el grupo de control del circuito normal de urgencias incluyendo como pruebas, bioquímica básica, coagulación básica, sistemático de orina y hemograma.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron que el tiempo de TAMCO en el grupo de POCT fue significativamente menor en comparación con el grupo de no POCT. El tiempo de TAMCO promedio en el grupo POCT fue de 82,5 minutos, mientras que en el grupo no POCT fue de 176 minutos. Esto representa una reducción porcentual del 53,13% en el tiempo de TAMCO al utilizar sistemas de laboratorio de POCT.

Se realizó una prueba estadística de la U de Mann-Whitney para comparar las medias de los dos grupos. El valor p obtenido fue menor a 0,001, lo que indica una diferencia significativa en los tiempos de TAMCO entre los dos grupos. Estos resultados respaldan la hipótesis de que la implementación de sistemas de laboratorio de POCT puede mejorar el tiempo de atención médica al paciente.

**Conclusión:** Este estudio demuestra que la utilización de sistemas de laboratorio de POCT se asocia con una reducción significativa en el tiempo de TAMCO en comparación con los métodos convencionales de laboratorio. La implementación de sistemas de POCT puede considerarse como una estrategia efectiva para agilizar la toma de decisiones clínicas.

#### Bibliografía:

- Jimenez-Barragan, et al. (2021). Emergency severity level-3 patient flow based on point-of-care testing improves patient outcomes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 523, 144–151.
- Jiménez Murillo L, et al. Glosario de términos y

estructura funcional de los Servicios de Urgencias y Emergencias: Plan Andaluz de Urgencias y Emergencias. 2014;10.

- Hausfater, P., et al. (2020). Impact of Point-of-care Testing on Length of Stay of Patients in the Emergency Department: A Cluster-randomized Controlled Study. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 27(10), 974–983.

#### 523

### NIVELES DE CARBOXIHEMOGLOBINA COMO INDICADOR DE HEMÓLISIS EN PACIENTES EN OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

M. Serres Gómez, M. Simón Velasco, K.L. Nanwani Nanwani, B. Fernández Puntero, M.J. Alcaide Martín, M.P. Sanz De Pedro, P. Millán Estañ, R. Gómez Rioja.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se utiliza habitualmente en las unidades de cuidados intensivos para el tratamiento de enfermedad pulmonar terminal y colapso circulatorio. La ECMO veno-venosa (VV-ECMO) se empleó ampliamente durante la pandemia en pacientes COVID-19 con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). La hemólisis fue una de sus complicaciones, posiblemente en relación a trombosis en los circuitos. Se ha observado que la elevación característica de hemoglobina libre plasmática (fHb) durante la hemólisis se acompaña de un aumento de los niveles de carboxihemoglobina (COHb), debido al metabolismo de la Hb por la hemooxigenasa que libera monóxido de carbono.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de los niveles de COHb para la detección de episodios de hemólisis en pacientes COVID-19 en tratamiento VV-ECMO.

**Material y método:** Estudio retrospectivo unicéntrico con 33 pacientes COVID-19 con SDRA en tratamiento con VV-ECMO desde marzo de 2020 hasta septiembre de 2021. Se realizó monitorización analítica diaria incluyendo gasometría arterial con cooximetría (ABL90 FLEX, Radiometer) y parámetros bioquímicos y hematológicos (lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total (Tbil), hemoglobina y plaquetas entre otros) en Atellica CH y ADVIA 2120 (Siemens Healthineers) respectivamente, incorporando la estimación de fHb mediante espectrofotometría (índice hemolítico (IH)). Se consideró hemólisis significativa un valor mantenido de fHb > 50 mg/dL, tras descartar falsas elevaciones por hemólisis *in vitro*. Se registraron los valores máximos diarios de IH y COHb y se emparejaron para evaluar su correlación mediante el modelo lineal generalizado. Se realizó un análisis de Característica Operativa del Receptor (ROC) para obtener un punto de corte de COHb como indicador de ausencia o presencia de hemólisis.

**Resultados:** La prevalencia total de los eventos hemolíticos en nuestra cohorte fue del 27,3% (9 pacientes que se muestran en la tabla). Se obtuvieron un total de 777 valores máximos diarios de fHb. Los valores de COHb fueron significativamente superiores durante los episodios de hemólisis (p < 0,001). Además, se obtuvo una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores analíticos diarios de fHb y COHb (coeficiente B=42,156;

$p=0,042$ ). Adicionalmente, la COHb mostró una correlación positiva con LDH y TBil, y negativa con la concentración de plaquetas ( $p<0,001$ ). El punto de corte de COHb para identificar episodios de hemólisis se estableció en 3,85% de COHb (90,5% de sensibilidad y 83,3% de especificidad).

**Tabla.** Características de los episodios hemolíticos en 9 pacientes COVID-19 en tratamiento con VV-ECMO.

Paciente	Pico máximo de fHb (mg/dL)	COHb (%) en el pico máximo de fHb	Duración del episodio (días)
1	56	1,9	1
2	68	3,2	1
3	73	4,5	1
4	113	3,9	1
5	140	4,3	3
6	324	5,6	1
7	960	5,4	2
8	964	5,3	6
9	1237	7,1	5

**Conclusión:** La COHb ha sido propuesta como marcador indirecto de hemólisis. Esta es una complicación frecuente de los sistemas de soporte respiratorio/hemodinámico y potencialmente grave. En los pacientes COVID en tratamiento con VV-ECMO, la determinación de COHb a la cabecera del paciente ha mostrado una elevada eficacia diagnóstica y se correlaciona con el grado de hemólisis y el resto de marcadores bioquímicos.

#### Bibliografía:

- Dufour N, et al., Hemolysis and plasma free hemoglobin during extracorporeal membrane oxygenation support: From clinical implications to laboratory details, ASAIO J, (2020), 239-246.
- Hermans G, et al., Endogenous Carbon Monoxide Production: A Rare and Detrimental Complication of Extracorporeal Membrane Oxygenation, ASAIO J, 54, (2008), 633-635.
- Kai Man C, et al., Endogenous carbon monoxide production in extracorporeal membrane oxygenation-related hemolysis: potential use of point-of-care CO-oximetry carboxyhemoglobin to detect hemolysis, Clin Case Reports, 6, (2018), 346-349.

524

## PROCESAMIENTO DE GASOMETRÍAS ARTERIALES EN UN PERIODO DE TIEMPO INFERIOR A 30 MINUTOS, ¿MITO O REALIDAD?

L. Cervera Palou, J.F. Carretero Gómez, R. Palma Fernández, E. De Rafael González, E. Valera Núñez, C. Trujillo Aguilar.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

**Introducción:** Las Pruebas de Laboratorio en el lugar de Asistencia (POCT) están experimentando un crecimiento exponencial en los últimos años, especialmente en el área de urgencias. Entre ellas, destacan las gasometrías, permitiendo la obtención de resultados de forma inmediata y celeridad en la toma de decisiones clínicas.

La correcta homogenización, la presencia de aire y el tiempo transcurrido entre la extracción y el análisis, son

los factores preanalíticos más importantes que deben tenerse en cuenta en el procesamiento de las muestras. Las gasometrías arteriales (GA) son especialmente susceptibles a errores preanalíticos, pues reflejan el estado de oxigenación del paciente, pudiéndose ver significativamente afectadas.

**Objetivo:** Valorar el impacto del tiempo de procesamiento sobre el equilibrio ácido-base y el estado de oxigenación en gasometrías arteriales.

**Material y métodos:** Se procesaron 40 muestras de gasometrías arteriales en diferentes intervalos de tiempo: 0 (T0), 20 (T20), 40 (T40), 60 (T60) y 120 (T120) minutos, empleando el analizador Gem5000 (Werfen®). Se excluyeron los parámetros calculados (exceptuando calcio iónico y hemoglobina total), y bilirrubina total, ejecutando el análisis con el resto de variables. Se realizó una comparación múltiple, asignando como grupo de referencia "T0". La normalidad fue verificada empleando el test de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de Análisis de la Varianza (ANOVA) para muestras relacionadas y distribuciones normales, con la finalidad de comprobar si existían diferencias significativas entre los grupos comparados. Se escogió el test de Dunnett y el test de Wilcoxon para realizar la comparación por pares, en distribuciones paramétricas y no paramétricas, respectivamente. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS Statistics 22, considerando significativo  $p < 0,05$ .

#### Resultados:

Parámetro	$p$ Intra-Grupos			
	T0vsT20	T0vsT40	T0vsT60	T0vsT120
pH	0,000	0,000	0,000	0,000
pCO <sub>2</sub>	0,000	0,000	0,000	0,000
pO <sub>2</sub>	0,721	0,500	0,125	0,000
Na	0,041	0,001	0,000	0,000
K	0,968	1,000	0,923	0,997
Cl	0,385	0,364	0,524	0,590
Ca	0,974	0,799	0,524	0,005
Htc	0,968	1,000	0,923	0,997
Glu	0,000	0,000	0,000	0,000
Lac	0,000	0,000	0,000	0,000
tHb	0,968	0,999	0,995	1,000
O <sub>2</sub> Hb	0,001	0,000	0,000	0,000
COHb	0,829	0,992	0,685	1,000
MetHb	0,987	0,842	0,910	0,706
HHb	0,042	0,005	0,005	0,005
sO <sub>2</sub>	0,01	0,000	0,000	0,000

**Conclusión:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pH, pCO<sub>2</sub>, Na, Glu, Lac, O<sub>2</sub>Hb, HHb y SO<sub>2</sub>, transcurridos 20 minutos desde la extracción de las muestras. Muchos de estos parámetros son imprescindibles para la correcta interpretación del equilibrio ácido-base y el estado de oxigenación del paciente. Las variaciones observadas se correlacionan con un aumento del intercambio gaseoso y del metabolismo eritrocitario. Por otro lado, continuamos investigando la causa subyacente de alteración del Na, puesto que no se ve afectado del mismo modo que el resto de iones medidos en la gasometría.

De acuerdo con el protocolo de trabajo aplicable a nuestro hospital, las muestras de gases deben ser procesadas en

un periodo de tiempo inferior a 30 minutos. En base a los resultados obtenidos, sería conveniente modificar el tiempo de procesamiento establecido, reduciéndolo a menos de 20 minutos.

#### Bibliografía:

- Montero-Salinas.A, et al., Analysis of Arterial Blood Gas Values Based on Storage Time Since Sampling: An Observational Study, Nurs Reports, vol. 11, nº3, pp. 517-521, 2021
- Tineo Drove. T, Pastrana González. C, Peño Moreno. V.I, de la Torre Esteban. M, Baena Pérez. M, Gómez Puyuelo. M, Santos Ampuero. M.A, Rodríguez. P, ¿De cuánto tiempo dispongo para procesar una gasometría arterial?, Nursing, vol. 27, nº1, pp. 58-62, 2009

## 525

### SATURACIÓN EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS: ¿PODEMOS CONTRIBUIR A SU REDUCCIÓN?

M. Jiménez Barragán, C. Sánchez Mora, C. Rodríguez Chacón, R. Galván Toribio, I. Almazo Guerrero, A.I. Allo Lois.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Introducción:** La aglomeración en los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) es un problema sanitario global.

Una de las causas comúnmente señaladas es el tiempo total de estancia del paciente en el SUH (*Emergency Department Length of Stay*, ED LOS), condicionado, a su vez, por:

• *Disposition-decision time* (DDT): tiempo entre primera atención médica y alta del paciente (salida del circuito del SUH).

• *Laboratory TurnAround Time* (LTAT): tiempo entre solicitud y validación de resultados de pruebas de laboratorio. Este tiempo puede condicionar, también, DDT.

Una de las herramientas cada vez más empleadas para reducir LTAT es la tecnología *Point-of-Care Testing* (POCT) para realizar pruebas de laboratorio.

**Objetivos:** Los objetivos de este estudio son:

- comprobar la reducción de LTAT, DDT y ED LOS procesando pruebas de laboratorio de pacientes con prioridad intermedia (P3 en el sistema de triaje *Emergency Severity Index*) de nuestro SUH mediante POCT vs. analizadores del laboratorio central.
- comprobar la distribución homogénea de sexo y edad entre ambos grupos de estudio.

**Material y método:** Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado por grupos en nuestro SUH para evaluar el impacto de los dispositivos POCT en LTAT, DDT y ED LOS.

Se evaluó una cohorte de 199 pacientes P3 adultos atendidos por motivos de consulta frecuentes, que requirieron pruebas de laboratorio incluidas en un panel sencillo: hemograma, creatininemia, uremia, natremia, kaliemia, gasometría, Ratio Internacional Normalizada y/o urianálisis.

Los motivos de consulta considerados fueron: sangrado (epistaxis, rectorragia, hematuria, hemóptisis y/o gingivorragia), anemia, astenia y/o alteraciones de la glucemia.

Se configuraron dos grupos: intervención (pruebas

de laboratorio en la consulta del SUH donde se atendió al paciente y se ubicaron los dispositivos POCT) y control (pruebas de laboratorio en el laboratorio central).

Se empleó el test chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para analizar la variable categórica dicotómica sexo. Mediante el test de Shapiro-Wilk se evaluó la distribución de las variables cuantitativas (edad, LTAT, DDT y ED LOS); al no ser normales, se utilizó el test de Mann-Whitney para verificar o no diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para estas variables.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los resultados se muestran en recuento (porcentaje) para la variable cualitativa y en mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas:

	Total (n: 199)	Intervención (n: 98)	Control (n: 101)	p
Mujeres	97 (48,74%)	49 (50,00%)	48 (47,52%)	0,544
Edad (años)	68 [53-78]	69 [56-79]	66 [48-78]	0,154
LTAT (minutos)	59,00 [28,50-92,50]	28,00 [20,00-38,00]	88,50 [74,00-128,00]	0,001
DDT (minutos)	175,00 [104,50-261,50]	124,50 [71,50-183,50]	217,00 [167,00-293,00]	0,001
ED LOS (minutos)	231,00 [147,50-336,00]	168,50 [102,25-247,50]	298,00 [213,00-383,00]	0,001

Encontramos diferencias estadísticamente significativas para los tres tiempos considerados, con importantes reducciones usando POCT: LTAT (60,50 minutos), DDT (92,50 minutos) y ED LOS (129,50 minutos), siendo ambos grupos homogéneos en cuanto a sexo y edad.

**Conclusión:** Por lo tanto, aunque se requieren más estudios, pensamos que la tecnología POCT orientada a determinadas consultas P3 del SUH es una herramienta que puede reducir los tiempos de espera y, de ese modo, ayudar a disminuir la aglomeración en esta área.

#### Bibliografía:

- Rooney KD. Point-of-care testing in the overcrowded emergency department—can it make a difference? Crit Care. 2014;18(6):692.
- Pines JM. What We Have Learned From a Decade of ED Crowding Research. Acad Emerg Med. 2015;22(8):985–7.
- Asha SE. Impact from point-of-care devices on emergency department patient processing times compared with central laboratory testing of blood samples: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. Emerg Med J. 2014;31(9):714–9.

## 526

### USO DE TEST VISCOELÁSTICOS EN EL CONTROL DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

I. Rodríguez Martín, S. Perez Pujalte, D. Nuñez Jurado, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** La hemorragia posparto (HPP) es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna en todo el

mundo, a pesar de los avances en los protocolos obstétricos para prevenir y tratar la hemorragia masiva. Las causas de la HPP incluyen atonía uterina, traumatismos/ laceraciones, retención de productos de la concepción y alteraciones de la coagulación, siendo la atonía la más frecuente. El diagnóstico es clínico y el tratamiento debe incluir medidas generales de soporte vital y otras más específicas de carácter etiológico. En los últimos años, las pruebas viscoelásticas, como la tromboelastografía o la tromboelastometría, son utilizadas, cada vez con mayor frecuencia, como guía de la terapia de componentes sanguíneos en la HPP.

**Objetivos:** El objetivo del estudio es tener una mejor comprensión de los cambios hemostáticos que se producen en los diferentes escenarios de HPP, utilizando para ello test viscoelásticos.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo que incluye 87 pacientes con hemorragia posparto (definimos hemorragia posparto o HPP como: pérdida de sangre > 500 mL después del parto vaginal o > 1000 mL después del parto por cesárea) entre enero de 2020 y noviembre de 2022. Las pacientes han sido divididas en 4 grupos, según a la etiología de la HPP: atonía uterina (grupo 1, N=21), retención de productos de la concepción (grupo 2, N=13), trauma (grupo 3, N=29) y alteraciones de la coagulación (grupo 4, N= 24). El control de la hemorragia pasaporto se realizó en el laboratorio de bioquímica de urgencias a través de test viscoelástico (ClotPro System, Munich Alemania).

**Resultados:** Los resultados observados en nuestro estudio fueron:

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Values
Edad (años)	35.45	37.33	29.97	33.08	
CT Extem (segundos)	63.50	55.50	58.00	77.29	38-85
MCF Extem (mm)	62.50	66.50	60.92	54.79	53-63
MCF Fibtem (mm)	20.55	25.00	19.68	18.08	12-28
CT Intem (segundos)	146.20	157.00	140.04	193.38	96-235
MCF Intem (mm)	60.70	62.50	56.69	51.88	49-66
Hemoglobina (g/dl)	9.52	7.93	9.53	9.23	13-17.5
Plaquetas (103/ul)	185.00	210.67	184.52	114.41	130-450
Concentrado de hematíes	1.89	2.00	1.89	2.43	

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las pacientes del grupo 4. Los pacientes del grupo 4 (alteraciones de la coagulación) presentaron mayores alteraciones de la hemostasia posparto reflejadas en: tiempo de coagulación o CT en la vía extrínseca (77,29 segundos,  $p=0,04$ ) e intrínseca (193,38 segundos,  $p=0,04$ ) alargados; y máxima firmeza del coágulo o MCF disminuido en FIBTEM (18,08 mm,  $p=0,05$ ), lo cual se relaciona con un mayor déficit en factores de coagulación y fibrinógeno. Por otro lado, los resultados se encuentran dentro del rango de normalidad, gracias al correcto control hematológico del personal clínico. Además, los pacientes del grupo 4 fueron los que más concentrados de hematíes consumieron.

**Conclusiones:** La prueba viscoelástica permite una mejor comprensión de la HPP, concluyendo que los pacientes con trastornos de la coagulación (HELLP, enfermedad de Von Willebrand, hemofilia) presentan mayores anomalías en la coagulación durante la HPP, presentando peores resultados de salud.

#### Bibliografía:

- Say, L.; Chou, D.; Gemmill, A.; Tunçalp, Ö.; Moller, A.B.; Daniels, J.; Gülmezoglu, A.M.; Temmerman, M.; Alkema, L. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob. Health* 2014, 2, e323–e333.
- Rigouzzo, A.; Louvet, N.; Favier, R.; Ore, M.-V.; Piana, F.; Girault, L.; Farrugia, M.; Sabourdin, N.; Constant, I. Assessment of coagulation by thromboelastography during ongoing postpartum hemorrhage: A retrospective cohort analysis. *Anesth. Analg.* 2020, 130, 416–425.
- Kramer, M.S.; Berg, C.; Abenhaim, H.; Dahhou, M.; Rouleau, J.; Mehrabadi, A.; Joseph, K.S. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013, 209.

#### 527

### UTILIDAD DE LA GASOMETRÍA DE CUERPOS CAVERNOSOS EN EL PRIAPISMO DE BAJO FLUJO: UNA URGENCIA MÉDICA (A PROPÓSITO DE UN CASO)

G. García De La Rosa, R. López Travieso, C. Burruezo Rodríguez, C. Frías Ruiz.

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** El priapismo se define como la erección prolongada y dolorosa que no es provocada por estímulos sexuales y que indica la alteración en los mecanismos que regulan la flacidez del pene. Es importante diferenciar entre los dos tipos principales de priapismo, ya que presentan tratamientos y pronósticos diferentes.

El priapismo de bajo flujo, también conocido como de origen veno-oclusivo, es el tipo más común, generalmente de origen extravascular o farmacológico, y presenta mayor probabilidad de causar la alteración permanente de la función eréctil. Se produce cuando hay una obstrucción parcial o total del drenaje de los cuerpos cavernosos, lo que impide el flujo de entrada de sangre arterial y establece un estado isquémico mantenido en los cuerpos cavernosos. Dado que las consecuencias de este tipo de priapismo son graves, se trata de una urgencia médica.

Por otro lado, el priapismo de alto flujo o arterial es menos común, no es isquémico ni doloroso y las secuelas son poco frecuentes. Este tipo de priapismo suele ser secundario en la mayoría de los casos a un traumatismo penenano o perineal, y conlleva un mejor pronóstico. Ocurre cuando hay un aumento del flujo arterial en los sinusoides cavernosos, lo que provoca una sobrecarga de sangre oxigenada sin llegar a causar isquemia o acidosis.

Presentamos el caso clínico de un paciente en estudio por priapismo en el que las pruebas de laboratorio proporcionaron el diagnóstico definitivo y determinaron el tratamiento adecuado.

**Exposición del caso:** Paciente varón de 69 años de edad que presenta priapismo de seis horas de evolución tras despertar de la CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) tras pancreatectomía distal y esplenectomía.

A la exploración física se observa erección indolora a expensas de ambos cuerpos cavernosos sin afectación del glande.

Se realiza una punción del cuerpo cavernoso,

obteniéndose sangre de aspecto venoso. Los resultados de  $pO_2$ ,  $pCO_2$  y pH de la gasometría de los cuerpos cavernosos es compatible con el diagnóstico de priapismo de bajo flujo o veno-oclusivo (Tabla 1).

	Resultados caso clínico	Valores referencia priapismo bajo flujo	Valores referencia priapismo bajo flujo
$pO_2$ (mmHg)	15	$\leq 30$	$\geq 90$
$pCO_2$ (mmHg)	63	$\geq 60$	$\leq 40$
pH	7,25	$\leq 7,25$	$\geq 7,4$

A la luz de los resultados obtenidos, como medida terapéutica se realiza la aspiración de sangre venosa de los cuerpos cavernosos para extraer el exceso de sangre, resultando en una detumescencia peneana completa.

**Discusión:** En pacientes con priapismo, el principal objetivo es determinar el tipo de priapismo para distinguir los casos que requieren atención médica inmediata (bajo flujo) de aquellos que pueden tratarse posteriormente (alto flujo). En todos los casos, se debe confirmar el diagnóstico mediante una gasometría de los cuerpos cavernosos, que permite evaluar los valores de pH,  $pCO_2$  y  $pO_2$  para evaluar el estado de oxigenación y pH en los tejidos del pene durante un episodio de priapismo.

En este caso clínico, destacamos la utilidad de la gasometría de los cuerpos cavernosos en situaciones de urgencia médica, una herramienta valiosa para ayudar a determinar la causa subyacente del priapismo y guiar el tratamiento adecuado.

**Bibliografía:**

- Ericson, C., et al. Management of Priapism 2021 Update. Urol Clin North Am 2021;48(4):565-576.
- Bugarín, R., et al. Priapismo. Med Integral 2002;40(8):338-42.



## FÁRMACOS, TÓXICOS Y DROGAS DE ABUSO

528

### A PROPÓSITO DE UN CASO: INCAPACIDAD DE ELIMINACIÓN DE METOTREXATO EN PACIENTE CON OSTEOSARCOMA

S. Pérez Pujalte, D. Núñez Jurado, I. Rodríguez Martín, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** El metotrexato es un fármaco empleado en distintas patologías, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de la enzima dihidrofolato reductasa, de manera que se inhibe la regeneración de la forma biológicamente activa del folato, ocasionando un déficit en la síntesis de nucleótidos de timina, y, por tanto, en la síntesis de ADN, provocando muerte celular.

Los pacientes sometidos a quimioterapia con metotrexato necesitan de una monitorización estricta de los niveles del mismo, debido al estrecho margen terapéutico que presenta, y a las posibles complicaciones que pueden aparecer por intoxicación (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, etc.).

**Exposición del caso:** Paciente de 12 años diagnosticada de osteosarcoma de radio distal izquierdo en abril de 2022, ingresa para recibir un ciclo de metotrexato. Esta paciente ya había recibido 2 ciclos previos de tratamiento con este fármaco y no había sufrido complicaciones. Una vez administrado el fármaco, se solicitan los niveles del mismo:

NIVELES (µmol/ L)	TIEMPO TRAS INFUSIÓN (HORAS)
1300	4
830	8
880	19
1000	24

Tabla 1. Niveles de metotrexato.

Estos niveles indican que la paciente no está eliminando el metotrexato. La sospecha de intoxicación fue confirmada con el análisis bioquímico de creatinina (alcanzó un máximo de 3,71 mg/dL), de gamma-glutamyltransferasa (102 U/L), glutamato-oxalacetato transferasa (1347 U/L), glutamato-piruvato transferasa (2262 U/L).

Tras estos hallazgos se procede a infusión continua de folinato 500mg/3h intravenoso, y se indica la administración de glucarpidasa (enzima que hidroliza el metotrexato activo), con descenso de los niveles a 500 µmol/L (estos niveles se obtuvieron por una técnica inmunológica, la cual no distingue el metotrexato activo de sus metabolitos). Seguidamente se inicia hemodiálisis precisando pases diarios debido a la elevación de niveles plasmáticos y a la situación de oligoanuria. La paciente continuó con una mala eliminación del fármaco (37 µmol/L a las 72h), por lo que se volvió a administrar una segunda dosis de glucarpidasa.

En total se realizaron 10 pases de hemodiálisis que se suspendieron a las 48 horas de conocer los niveles de metotrexato en laboratorio externo de 0.64 µmol/L 10 días después del inicio del tratamiento, encontrando los marcadores hepáticos y renales en el rango de la normalidad.

La necesidad de recurrir a un laboratorio externo surge de la limitación de la técnica disponible en los laboratorios clínicos, que consiste, como hemos adelantado, en una prueba inmunológica que no discrimina entre el metotrexato activo y su metabolito inactivo. Mientras que la prueba de referencia consiste en un tándem masas, capaz de detectar específicamente las concentraciones de metotrexato reales en la muestra.

**Discusión:** Tras estos hallazgos, se recalca la imperiosa necesidad de una estricta monitorización de los niveles de metotrexato, además, de tener en cuenta la limitación de las técnicas empleadas de manera rutinaria en los laboratorios clínicos, debido a que no reflejan los niveles reales del fármaco activo, por lo que en estos casos de intoxicación es necesario recurrir a técnicas más específicas, como la espectrometría de masas, que es capaz de reflejar los niveles exactos de este fármaco.

#### Bibliografía:

- Boelens AD, Mathôt RAA, Vlaar APJ, Bouman CSC. Glucarpidase treatment for methotrexate intoxication: a case report and review of the literature. *Neth J Med*. 2018 Jan;76(1):36-39. PMID: 29380731.
- Yang YY, Gao L, Ding N, Wang XB, Zhang LP, Gao LH, Wang Z. How to rescue high-dose methotrexate induced nephrotoxicity and literature review about hemodiafiltration? *Pak J Pharm Sci*. 2020 May;33(3):1163-1167. PMID: 33191243.
- Cao H, Li L, Wang S, Guo H, Ren W, Li Y, Huang J. Dried plasma spot-based liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the quantification of methotrexate in human plasma and its application in therapeutic drug monitoring. *J Sep Sci*. 2022 Mar;45(6):1153-1161. doi: 10.1002/jssc.202100700. Epub 2022 Feb 1. PMID: 34981894

529

### ACTUACIÓN MULTIDISCIPLINAR EN EL DIAGNÓSTICO DE UNA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

A. Blanquero-Porras, B. Montero-San-Martín, L. Pastor Murcia, O. Ortiz Pastor, A. Tugues Peiro, L. García Fraile, A. Cumpido Portillo, M. Ibarz-Escuer.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

**Introducción:** El paracetamol es uno de los fármacos más utilizados como antipirético y/o analgésico. Su fácil accesibilidad junto con una administración inadecuada lo han convertido en uno de los principales causantes de insuficiencia hepática aguda o fallo hepático fulminante por intoxicación, que se agrava con el consumo crónico de alcohol. Esta afección puede derivar en un trasplante o incluso en la muerte, por lo que es de vital importancia el diagnóstico rápido y preciso.

**Exposición del caso:** Varón de 25 años con dependencia al alcohol que acude a urgencias por dolor testicular de 3 días de evolución. Refiere mareos, náuseas y haber ingerido paracetamol el día previo. Sin antecedentes patológicos de interés. Se le realiza analítica sanguínea y una ecografía testicular.

En la analítica de urgencias destaca la alteración en la ratio de tiempo de protrombina 4,8 [0,9-1,2], proteína C reactiva 139,4 mg/L [0,2-5,0] y leucocitosis a expensas de

neutrófilos. Tras la realización de una ecografía testicular, es diagnosticado de orquiepididimitis aguda. Se solicita la extracción de nueva muestra para comprobar los resultados de hemostasia. Una vez confirmada la anomalía de los resultados, desde el laboratorio se decide añadir las siguientes determinaciones:

Alanina aminotransferasa 7125 U/L [3-50], aspartato aminotransferasa 23183 U/L [3-50], bilirrubina total 2,94 mg/dL [0,30-1,20], dímero D 29215 ng/mL [0-243] y amonio 513,40  $\mu$ mol/L [15,00-55,00]. Además, la antitrombina III y los factores de coagulación II, V, VII y X se encontraban disminuidos respecto a sus valores de referencia. Se descartó etiología infecciosa.

Ante una lesión a nivel hepático de origen desconocido, se contacta con el clínico por la sospecha de posible intoxicación por paracetamol. El paciente reconoce un consumo mínimo de 8 g 24 horas previas para calmar el dolor testicular, presentando un nivel de paracetamol en sangre de 11,50 mg/L en la muestra actual. Confirmada la intoxicación, se inicia la perfusión de N-acetilcisteína.

**Discusión:** La rapidez en el diagnóstico y la instauración del tratamiento es de vital importancia en un caso de fallo hepático agudo. Por ello, la labor del laboratorio clínico puede ser fundamental a la hora de valorar los resultados analíticos para así poder ayudar y orientar en el diagnóstico clínico.

### 530

#### ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LAS DETERMINACIONES DE PARACETAMOL EN LOS EQUIPOS: INDIKO® PLUS Y OLYMPUS AU5832®

P. López Benedicto, E. Martínez González, R. Ramos Corral, N. Del Amo Del Arco, L. Gómez Martínez, J. Povedano Rosa, C. Pérez Leiva, M. Martínez-Novillo González.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** El paracetamol es el analgésico-antipirético de uso más extendido y causante de la mayoría de intoxicaciones medicamentosas accidentales por sobredosificación o intento autolítico. Sus niveles séricos se miden en el Laboratorio de Urgencias para predecir la posible hepatotoxicidad por este fármaco.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia e intercambiabilidad de los resultados de paracetamol medidos en el INDIKO® PLUS (Thermo Fisher) y el Olympus AU5832® (Beckman Coulter®).

**Materiales y métodos:** Se analizaron 29 muestras de suero recogidas en tubo vacuette® primero en el INDIKO® PLUS que es el equipo de referencia actual y a continuación por duplicado en el Olympus AU5832®. En ambos el método usado es enzimoimmunoanálisis homogéneo competitivo.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa MedCalc® a través del cálculo del coeficiente de correlación intraclass, análisis de regresión con Passing-Bablok y diferencias entre métodos mediante Bland-Altman.

**Resultados:** Los resultados obtenidos en la comparación se muestran en la siguiente tabla:

Tamaño muestral	Coeficiente de correlación de Pearson	Passing-Bablok		Bland-Altman
		Pendiente [IC 95%]	Intersección [IC 95%]	Diferencia de medias [IC 95%]
29	0,979	0,966 [0,840 a 1,02]	-1,243 [-3,269 a -0,136]	1,6 [-1,1 a 4,45]

El coeficiente de correlación de Pearson indica concordancia adecuada entre los datos puesto que es superior a 0,975.

En la regresión de Passing-Bablok el intervalo de confianza (IC) 95% para la pendiente incluye el 1 lo que demuestra que no existen diferencias de tipo proporcional. Sin embargo, para la ordenada en el origen el IC 95% excluye al 0 indicando la existencia de un sesgo de tipo constante.

La representación gráfica de los datos mediante Bland-Altman mostró una media de las diferencias de 1,6 con un IC 95% (-1,1 a 4,45), por lo que no existirían diferencias relevantes entre los resultados de ambos equipos.

**Conclusión:** En función de los resultados, ambos métodos podrían ser intercambiables ya que el sesgo constante que se observa lo consideramos asumible puesto que no tiene significación clínica.

Sería recomendable continuar el estudio ampliando el tamaño muestral con niveles en intervalo terapéutico tóxico.

#### Bibliografía:

- Martínez, E. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documentos de la SEQC, 7-13.

### 531

#### CARACTERIZACIÓN RÁPIDA Y SEGUIMIENTO DE UNA INTOXICACIÓN POR ETILENGLICOL EN EL LABORATORIO CLÍNICO

P. Romarís Villanueva, N.H. Cahuana Santamaría, P. Martín Audera, G. Velasco De Cos, S. Torres Robledillo, R. Peña Nava.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** El etilenglicol es un producto de uso común como anticongelante. Debido a su disponibilidad este alcohol tóxico es una causa relativamente frecuente de intoxicaciones, la mayoría de ellas leves. La demora en el tratamiento conlleva una morbilidad elevada<sup>1</sup>, por lo que la capacidad del laboratorio para realizar un diagnóstico rápido es fundamental.

**Exposición del caso:** La paciente, mujer de 40 años, acude a urgencias por ingesta de un anticongelante basado en etilenglicol. Refiere la ingesta de unos 300 ml del producto durante las doce horas precedentes al ingreso, con intención autolítica.

La paciente refiere mal estado, vómitos y sequedad bucal por la mañana. Al llegar a urgencias por la tarde muestra hipertensión y taquicardia. En la gasometría arterial realizada destaca importante acidosis (pH=7,19 VR=7,35-7,45), mejorando tras 24h ingresada.

En el análisis de bioquímica al ingreso destaca un índice de filtrado glomerular (IFG) de 29 indicando fracaso renal agudo. Desde el laboratorio se amplían las determinaciones

de osmolalidad (317mOsm/kg VR=285-300) y gap osmolar (20mOsm/kg). El resultado de etanol en sangre es de 42mg/dl (VR=0-10) equivalente en miliosmoles a 9,1mOsm/kg.

Para confirmar diagnóstico se tomó una muestra al ingreso para determinación del etilenglicol en laboratorio externo, con resultado inferior a los valores de toxicidad. En el elemental y sedimento (EyS) realizado 6 horas después del ingreso aparecen abundantes cristales de oxalato cálcico monohidratado, así como cristales de forma prismática, alargada, atribuibles a hipurato, metabolito del etilenglicol.

Esta cristaluria es una causa de la insuficiencia renal<sup>2</sup>, que requirió 2 sesiones de hemodiálisis en el día del ingreso y el siguiente. Tres días después del ingreso todavía se observan cristales de oxalato escasos en el EyS. La insuficiencia renal persiste, siguiéndose el empeoramiento de la función renal por los valores de creatinina que se elevan hasta 4,92mg/dl (VR=0,72-1,18mg/dl) en el quinto día tras el ingreso, con proteinuria y hematuria. La función renal mejora gradualmente descendiendo los niveles de creatinina a valores normales tras dos semanas. La paciente recibe el alta tras 17 días ingresada.

**Discusión:** Al ser rara la determinación específica de etilenglicol, el gap osmolar suele usarse como una prueba diagnóstica rápida. La concentración de etanol medida es insuficiente para explicar totalmente la elevación de la osmolalidad. Esto sugiere que están presentes etilenglicol y sus metabolitos y contribuyen significativamente a la osmolalidad elevada.

El resultado negativo de la determinación específica (mediante GC-MS) de etilenglicol puede explicarse por el tiempo transcurrido desde el inicio de la ingesta hasta la extracción, dando tiempo a la degradación metabólica del etilenglicol.

El análisis del sedimento corrobora el diagnóstico. No se puede confirmar sin más pruebas la identidad de los cristales como hipurato, pero la presencia de cristales de oxalato monohidratado de forma similar a hipurato en intoxicaciones por etilenglicol está bien establecida<sup>3</sup>.

Este caso destaca la capacidad del laboratorio para orientar el diagnóstico de intoxicación por etilenglicol, esencial para el inicio del tratamiento. En ausencia de anamnesis positiva, con estas determinaciones el laboratorio puede sugerir la causa de intoxicación y liderar el proceso diagnóstico.

#### Bibliografía:

1. Zaldívar Enríquez E, Aguilera Celorrio L, Aguayo Gredilla F.J. Intoxicación aguda grave por etilenglicol: valor de la monitorización del gap osmolar en su diagnóstico. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2011 70 (5) 183-5. [https://doi.org/10.1016/S0034-9356\(11\)70028-7](https://doi.org/10.1016/S0034-9356(11)70028-7)
2. McMartin K. Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning? *Clin Toxicol (Phila)* 2009 47(9) p.859-69. doi: 10.3109/15563650903344793. PMID: 19852621
3. Godolphin W, Meagher EP, Sanders HD, Frohlich J. Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol.* 1980 16 (4) 479-86. doi: 10.3109/15563658008989977. PMID: 7408424.

532

## CRISTALURIA MEDICAMENTOSA

A. Guzmán Olmedo<sup>1</sup>, E. Antón Valadés<sup>1</sup>, M. López Melchor<sup>1</sup>, M. Miró Fernández<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda; <sup>2</sup>Hospital de Baza, Baza.

**Introducción:** El análisis de la orina es uno de los test de laboratorio más comúnmente solicitado ya que aporta información relevante sobre la función renal y se emplea como herramienta de cribado o diagnóstico debido a que produce datos objetivos y clínicamente relevantes y cuya muestra es rápida y fácil de obtener y analizar.

El examen de orina determina parámetros como pH, densidad, glucosa, cetonas, nitritos, gravedad específica, hemoglobina, entre otros, empleando una tira rápida y el análisis microscópico detecta elementos como células diversas, cilindros, bacterias, levaduras y cristales.

Algunos fármacos pueden inducir la formación de cristales en las vías urinarias. Cuando el mismo fármaco o sus metabolitos es el que cristaliza se habla de cristalurias y litiasis medicamentosas propiamente dichas. Ciertos antibióticos como la flumequina, el ácido oxolínico, la sulfadiazina, el sulfametoxazol, la ceftriaxona y con menor frecuencia la ampicilina y la amoxicilina se describen como inductores de cristaluria medicamentosa.

Los cristales de fármacos pueden causar cuadros asintomáticos leves como hematurias transitorias o incluso cuadros graves como la fallo renal por uropatías obstructivas.

En el laboratorio podemos advertir la presencia de cristales de origen farmacológico pero para su confirmación se necesitan técnicas especiales como la espectrofotometría infrarroja.

**Exposición del caso:** Muestra de orina aislada que llega al laboratorio y se procesan tanto sistemático como sedimento en equipo AutionMax y SediMax de Menarini respectivamente. Al revisar las imágenes del sedimento se observan formas cristalinas sugerentes de amoxicilina.

Se procede a centrifugar la orina para observar el sedimento al microscopio donde se sigue sospechando la presencia de cristales compatibles con amoxicilina.

En la historia clínica del paciente se vió que era un varón de 19 años con tratamiento antibiótico con amoxicilina por un proceso de faringitis.

Para poder confirmar con una técnica más específica la presencia de estos cristales, la muestra de orina se envió al laboratorio de referencia donde se confirmó la presencia de cristales de amoxicilina mediante espectrofotometría infrarroja.

Se validó la petición analítica con un comentario añadido para el médico peticionario donde se informa de la presencia de cristales de amoxicilina en orina.

Días después, se revisó la historia clínica del paciente donde se indicaba la retirada de amoxicilina como tratamiento de la faringitis por presencia de cristales de amoxicilina en orina.

**Conclusión:** La cristaluria medicamentosa es un fenómeno poco común pero a tener en cuenta ya que puede producir cuadros graves de fallo renal agudo por uropatías obstructivas.

El papel del laboratorio clínico es importante a la hora de observar el sedimento de orina que puede dar información valiosa en estos casos. Para confirmar posteriormente

la presencia de cristales de medicamentos, la muestra se enviará al laboratorio de referencia para determinar con exactitud el tipo de cristal presente mediante técnicas específicas como la espectrofotometría infrarroja.

#### Bibliografía:

1. Fogazzi GB, Cantù M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxicillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2003;18(1):212-4
2. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med.* noviembre de 2015;53 Suppl 2:s1479-1487.

533

### CRISTALURIA DE ORIGEN MEDICAMENTOSO. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. García Díaz, M. Prat Gimeno, M.M. De Paula Ruiz, T.J. Pascual Durán.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introducción:** El análisis del sedimento urinario es una de las pruebas de laboratorio más solicitadas. Aporta información sobre la función renal y el estado de las vías urinarias, lo que la convierte en una útil herramienta de cribado y diagnóstico. La presencia de cristales puede deberse a distintos procesos, entre los que destacan las cristalurias y litiasis medicamentosas. Numerosos fármacos se excretan por vía renal, por lo que en ocasiones sus metabolitos pueden precipitar formando cristales o alterar las condiciones fisiológicas aumentando el riesgo de urolitiasis por hipercalcemia, hiperuricemia, hiperoxaluria, etc. Los cristales de etiología medicamentosa suelen presentar una morfología muy diferente de los cristales urinarios más frecuentes en la práctica clínica y debido a las complicaciones que pueden implicar, el responsable del análisis del sedimento urinario debe detectarlos y comunicar su presencia al médico responsable.

**Exposición del caso:** Mujer de 70 años institucionalizada en una residencia por enfermedad de Alzheimer avanzada, acude a urgencias por atragantamiento y clínica compatible con broncoaspiración. Desde la residencia se informa que estaba en tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico por infección del tracto urinario. Se solicita un análisis de orina, el cual se realiza mediante el analizador UN-series de Sysmex, compuesto por un módulo analizador de tiras reactivas (UC-3500), un citómetro de flujo (UF-5000) y un módulo de microscopía de orina automatizado (UD-10). En dicho análisis se sigue constatando la persistencia de la infección urinaria, pero además, se observa la precipitación de abundantes cristales de probable origen medicamentoso. Estos cristales se caracterizan por aparecer de forma aislada o agrupados en "gravilla de trigo" y presentan la unidad cristalina terminada en punta acuminada. Desde el laboratorio se procede a describir dichos cristales como posible origen medicamentoso en el informe del paciente así como contactar al médico solicitante para recomendar un cambio en el tratamiento antibiótico. Se decide cambiar el antibiótico con la consecuente desaparición de la cristaluria en muestras de días posteriores.

**Discusión:** La amoxicilina es un antibiótico betalactámico de amplio uso en la práctica clínica. Su principal vía de eliminación es renal, aproximadamente un 60-70% es excretado de forma inalterada durante las primeras 6 horas

tras su administración. Entre las causas que favorecen su precipitación se encuentran: administración de dosis elevadas, hipovolemia/deshidratación, hipoalbuminemia, pH urinario ácido o enfermedad renal subyacente. La cristaluria de etiología medicamentosa es un hallazgo poco frecuente, sin embargo, puede llegar a desencadenar un fallo renal agudo secundario al daño tubular que provoca el depósito de estos cristales. Otros antibióticos con los que se ha detectado la presencia de cálculos urinarios son el ácido oxalínico, la sulfadiazina, el sulfametoxazol, la ceftriaxona y la ampicilina. Este caso pone de manifiesto como la correcta identificación y notificación de cristales en orina por parte del laboratorio puede ser fundamental en el diagnóstico y manejo de efectos adversos a tratamientos farmacológicos.

#### Bibliografía:

- Cabra-Rodríguez R, Amoxicillin crystals in urine, *Rev Med Lab*, 2-1, 2021, 45.
- Guillén R, Cristalurias medicamentosas en el laboratorio de urgencias: Reporte de dos casos. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 14- 2, 2016, 106-109.
- Rubio-Sánchez R, Lepe Balsalobre E. Importancia de la cristaluria de origen medicamentoso. *NefroPlus*, 13(1), 2021, 114-115.

534

### CRONOGRAFÍA DE DROGAS DE ABUSO EN ORINA: ¿HAY UNA HORA PARA CADA DROGA?

J. Torres Hernández, L. Navarro Casado.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** La influencia horaria en los resultados bioquímicos es indiscutible. Términos como cronobiología y ritmo poblacional son cada vez más escuchados. Aunque los patrones circadianos llevan tiempo establecidos en campos como las hormonas actualmente se empiezan a estudiar para otros parámetros bioquímicos.

El entendimiento del laboratorio como un "organismo" con ritmos circadianos nos permite estudiar los flujos de trabajo desde esta perspectiva, usando herramientas cronobiológicas para entender el tipo de pacientes que acuden al hospital en cada momento, o los ritmos diarios de muestras con fines organizativos.

**Objetivos:** Se estudia el porcentaje de positividad de 12 drogas de (potencial) abuso en orina, en peticiones provenientes del Servicio de Urgencias, para determinar si existe ritmicidad en la cantidad de positivos obtenidos por franja horaria.

**Metodología:** Se obtuvieron resultados anonimizados de determinaciones de drogas de abuso en orina entre 2018 y 2022. Se calculó el promedio de positividad globalmente y por hora. Se ajustó a un modelo cosinor para detectar la ritmicidad.

Las determinaciones se realizaron mediante inmunocromatografía, mayormente TOX/See (BioRad).

**Resultados destacados:** Cuatro de los 12 fármacos mostraron periodicidad diaria significativa. La cocaína presentó la ritmicidad más significativa, el éxtasis la más marcada y las benzodiacepinas la más homogénea.

	Positiv. media	Amplitud	Amp. Rel.	Acrofase
Cocaína	16,5%	5,46%	33,1%	07:48
Benzodiazepinas	40,3%	4,16%	10,3%	19:24
Tricíclicos	3,29	1,05%	31,9%	16:36
Éxtasis	1,23	1,03	83,7%	09:10

En el cannabis, la anfetamina, la metanfetamina y los opiáceos los ritmos no resultaron significativos, aunque si cerca del punto de corte. Las acrofases coinciden con los patrones observados para las significativas.

Cannabis	16,7%	2,84%	17,0%	06:02
Anfetaminas	1,15%	0,44%	38,3%	09:46
Metanfetamina	2,21%	0,90%	40,7%	07:41

En los opiáceos (positividad 3,94%) se observó un patrón atípico (distribución bimodal, máximos a las 08:00 y 15:00). Los modelos de 12 y 24 horas no caracterizaron adecuadamente las horas de mayor afluencia.

No se observaron ritmos significativos para la metadona (1,37%), barbitúricos (0,37%) oxicodona (0,25%) y fenciclidina (0,17%).

**Conclusiones:** Los resultados no se consideran descriptivos de las horas de consumo sino de las horas de llegada al Servicio de Urgencias de los pacientes positivos para estos fármacos, independientemente de la hora de consumo, y por tanto nos habla de tipos de paciente.

Se observa una tendencia de los pacientes consumidores de drogas recreativas a acudir al hospital prevalentemente en la madrugada y a primera hora de la mañana, mientras que los consumidores de drogas de uso terapéutico (especialmente antidepressivos) en las horas centrales de la tarde.

No se ha observado correlación entre la ritmicidad y la tasa de positivos global. Se ha observado ritmicidad en fármacos poco prevalentes (éxtasis) sin llegar a observarla en fármacos extendidos (cannabis).

El patrón bimodal (asimétrica) de los opiáceos plantea la posibilidad de una doble población. El estudio de otros marcadores podría ayudar a verificar la hipótesis y caracterizar ambas poblaciones.

Una mayor cantidad de datos podría permitir estudiar mejor las ritmicidades del cannabis, anfetamina y metanfetamina, aunque los resultados obtenidos concuerdan con lo observado para otras drogas similares.

#### Bibliografía:

- Lorenzo-Lozano, M. C. et al. "How kidney clock works: circadian pattern of eGFR based on a population data group". *Journal of Physiology and Biochemistry* (2023) DOI: 10.1007/s13105-023-00948-2.
- Cornelissen, G. "Cosinor-based Rhythmometry". *Theoretical Biology and Medical Modelling*. (2014) 11-16. DOI: 10.1186/1742-4682-11-16.

## 535

### DIAGNÓSTICO POR UN PELO

A.B. Fabregat Bolufer<sup>1</sup>, D. Carrasco Gómez<sup>2</sup>, A. Escolà Rodríguez<sup>1</sup>, Á. Molina Borrás<sup>1</sup>, I. Cachón Suárez<sup>2</sup>, M.I. Sanz Felisi<sup>2</sup>, T. Escartín Diez<sup>2</sup>, N. Rico Santana<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** La cocaína es una de las drogas más consumidas a nivel mundial. El 11,7% de la población española ha consumido o la consume de forma habitual, mayoritariamente hombres (informe EDADES 2022). El uso intranasal continuado puede causar pseudovasculitis y lesiones destructivas de la línea media inducidas por cocaína (DLMIC). Esta entidad mimetiza los signos y síntomas de la Poliangeítis Granulomatosa (PG), enfermedad sistémica autoinmune que origina vasculitis de vasos de pequeño-mediano tamaño y granulomas, y que conduce a la muerte sin tratamiento inmunosupresor. En ambas patologías los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son positivos, existiendo falta de consenso a la hora de establecer la técnica más adecuada para su estudio. El análisis del cabello, espécimen que permite establecer la cronología e intensidad del consumo, resultó clave en este caso. La habitual negación del consumo y la similitud clínica entre la DLMIC y PG, confieren al Laboratorio Clínico un papel imprescindible en el establecimiento del diagnóstico definitivo.

**Exposición del caso:** Paciente varón de 42 años que acudió a Urgencias por presentar insuficiencia nasal de meses de evolución, epistaxis y dolor facial que no cedía con corticoides inhalados ni antibioterapia, por lo que fue derivado al servicio de Dermatología. Presentaba lesiones en el ala nasal izquierda y suelo del vestíbulo nasal, así como una secreción purulenta que resultó negativa al cultivo microbiológico. Tras negación del consumo de cocaína, se sospechó de PG por lo que se determinó ANCA-antimieloperoxidasa (MPO-ANCA) y ANCA-antiproteinasa3 (PR3-ANCA) mediante quimioluminiscencia (CLIA), siendo ambos positivos; MPO-ANCA: 11,06karb.u./L ( $\leq 5,9$ karb.u./L), PR3-ANCA: 22,3karb.u./L ( $\leq 4,9$ karb.u./L). El 90% de pacientes con PG presentan un patrón ANCA-PR3 positivo, mientras que en la DLMIC el patrón es variable. La bibliografía describe la doble positividad MPO-ANCA/PR3-ANCA en pacientes consumidores de cocaína adulterada con levamisol, antihelmíntico veterinario y adulterante del 70% de la cocaína mundial. Desde el Laboratorio se amplió el estudio de la Elastasa Humana Antineutrófilo (HNE) mediante inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA), expresada en pacientes cocainómanos y que resultó positiva. Finalmente, se decidió determinar la cocaína y benzoilecgonina -principal metabolito de la cocaína- en pelo. Se analizó una muestra de 4 centímetros mediante cromatografía líquida/tándem masas (LC-MS/MS) con resultados; cocaína: 67,50ng/mg ( $< 0,50$ ng/mg), benzoilecgonina: 4,44ng/mg ( $< 0,05$ ng/mg), confirmando el consumo continuado durante los 4 últimos meses. La doble positividad MPO-ANCA/PR3-ANCA así como de HNE, y la presencia de cocaína y benzoilecgonina en cabello, condujo al diagnóstico definitivo de DLMIC. El paciente se encuentra actualmente en proceso de desintoxicación.

**Discusión:** La capacidad de la DLMIC para mimetizar una verdadera vasculitis sistémica autoinmune como la PG puede comprometer el diagnóstico. La DLMIC requiere el abandono del consumo, mientras que la PG necesita fármacos inmunomoduladores con elevada toxicidad asociada. La frecuente negación del consumo y la similitud clínica, otorgaron al Laboratorio un papel central. El conocimiento aportado por los profesionales del Laboratorio Clínico, el cual aúna gran cantidad de áreas y especialistas, el empleo de las técnicas instrumentales actuales y el análisis de los especímenes biológicos adecuados, resultaron esenciales en el establecimiento del diagnóstico correcto.

536

### EL DESAFÍO EN LA DETECCIÓN DE MDMA. ¿CONSUMO O INTERFERENCIA?

Á.C. López Regueiro<sup>1</sup>, G. Bonmatí Torres<sup>2</sup>, C.D. Herrera Molina<sup>1</sup>, J.M. Comino Cáceres<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** El análisis de drogas en orina se realiza con frecuencia mediante inmunocromatografía debido a su facilidad de uso, rapidez de respuesta y capacidad para analizar múltiples clases de drogas. Sin embargo, tienen una sensibilidad y especificidad limitadas debido, en parte, a la reactividad cruzada de los anticuerpos de captura con compuestos interferentes estructuralmente similares, lo que produce resultados falsos positivos. Entre los tóxicos que determinamos en nuestro Laboratorio de Urgencias se encuentra la metildioximetanfetamina (MDMA). Esta es una molécula simple, por lo que es difícil el desarrollo de anticuerpos específicos contra esta droga sintética y existe una amplia reactividad cruzada con compuestos que están estructuralmente relacionados con las feniletilaminas.

**Exposición del caso:** Mujer de 24 años, con antecedentes de trastorno psiquiátrico y de intentos autolíticos, acude al Servicio de Urgencias tras ingerir aproximadamente 80 comprimidos de Quetiapina (en torno a 50 de Quetiapina de 25 mg y el resto de 50 mg de liberación prolongada). A su llegada se muestra hemodinámicamente estable, afebril y con tendencia a la somnolencia y cierta disartria. Se inicia un lavado gástrico con carbón activo y se administran 0.5 mg de Flumazenilo con escasa respuesta. A continuación, se solicita una analítica de sangre, en la que no se observan alteraciones, y un análisis de tóxicos en orina, en el que se obtienen resultados positivos para benzodiacepinas y MDMA. Tras la revisión por parte del laboratorio del tratamiento de la paciente, se observa que además de Quetiapina, también tiene incluida en su medicación habitual Fluoxetina y Diazepam, por lo que se decide comprobar las posibles interferencias entre estos fármacos y el MDMA y se informa como posible falso positivo el resultado obtenido para el MDMA. Finalmente, la paciente permanece ingresada en el hospital durante un día con monitorización constante y, tras su mejoría clínica, esta recibe el alta médica.

**Discusión:** La Fluoxetina es un antidepresivo Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina que en su estructura química contiene propilamina, mientras que el MDMA es una feniletilamina, por lo que comparten los grupos funcionales de benceno y amina. Esta interacción se ha descrito en la literatura, justificando así el resultado positivo en MDMA en pacientes tratados con este fármaco que no han ingerido ningún tóxico.

El conocimiento de las sustancias que interfieren en la determinación de tóxicos en orina es crucial a la hora de interpretar y validar estos resultados por parte del laboratorio clínico, para evitar en la medida de lo posible la existencia de falsos positivos y negativos. Además, es recomendable la confirmación de resultados dudosos con un método analítico de referencia, como puede ser la espectrometría de masas.

#### Bibliografía:

- Marin, S. J., Doyle, K., Chang, A. C. Y., Concheiro, M., Huestis, M. A., & Johnson-Davis, K. L. (2015). One Hundred False-Positive Amphetamine Specimens

Characterized by Liquid Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 40 (1), 7–42.

- Saitman, A., Park, H., & Fitzgerald, R. L. (2014). False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *Journal of Analytical Toxicology*, 38(7), 387-396.
- Pope, J. D., Drummer, O. H., & Schneider, H. G. (2022). False-Positive Amphetamines in Urine Drug Screens: A 6-Year Review. *Journal of Analytical Toxicology*, 47(3), 263-270.

537

### FALLO HEPÁTICO FULMINANTE POR CONSUMO DE SETAS

Y. Pérez Arnaiz, M. Blanco Colomo, P. Duarte García, I. González Martínez, M. Palomino Alonso, J. Sánchez Munárriz, A.M. Fernández Del Pozo.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La intoxicación por setas o micetismo, presenta una incidencia en España de 5 casos/millón de habitantes/año. De las más de 5000 especies de hongos conocidas, solo 50 son tóxicas entre las que se incluyen las del género Amanita.

La sintomatología habitual es un cuadro de gastroenteritis, aunque algunos pacientes pueden presentar afectaciones graves como fallo hepático fulminante, enfermedad multisistémica originada por daño hepático de rápida evolución con encefalopatía y alteración de la coagulación sin enfermedad hepática previa.

**Exposición del caso:** Mujer de 74 años que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor abdominal de 12 horas de evolución, asociado a náuseas, vómitos y aumento del ritmo deposicional. Refiere ingesta de setas silvestres la noche anterior. A su llegada impresiona de buen estado general.

Se realiza una analítica sanguínea inicial con escasas alteraciones presentando en controles posteriores citólisis hepática con datos de disfunción hepatocelular. Ingresa en UCI por fracaso hepático fulminante con evolución desfavorable y deterioro analítico progresivo con acidosis metabólica hiperlactacidémica (lactato >17 mmol/L, pH 7.14), fracaso renal agudo (creatinina 1.7 mg/dL), y datos de disfunción hepatocelular grave con citólisis en ascenso (GPT 8868 U/l, GOT 11171 U/l, LDH 10812 U/l, bilirrubina 2.9 mg/dL), hipoglucemia, coagulopatía (actividad de protrombina 16%), e hiperamonemia (129 mmol/L) sin encefalopatía.

Debido a la situación clínica, se solicita la inclusión en Urgencia Cero para trasplante hepático. Tras su realización existe mejoría significativa, pero posteriormente destaca empeoramiento progresivo marcado por shock cardiogénico y fracaso respiratorio que culmina en parada cardiorrespiratoria que causa el fallecimiento de la paciente.

**Discusión:** Las sustancias activas responsables de estas intoxicaciones, se denominan amatoxinas e inhiben la traducción del ADN afectando a todas las células nucleadas, especialmente a hepatocitos y enterocitos.

Debido a la rapidez de afectación hepática, es necesario realizar un diagnóstico precoz para iniciar el tratamiento a la mayor brevedad posible. Este se realiza complementando una buena anamnesis con una correcta valoración de las

manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio. Si se aportan las setas sospechosas, el examen macroscópico junto con la realización de una prueba rápida basada en una reacción producida entre las amatoxinas y la lignina del papel de periódico en presencia de HCl pueden resultar de utilidad.

Es posible determinar la presencia de amatoxina en orina desde los 90 minutos tras la ingesta hasta cuatro días después. Entre los métodos de detección encontramos PCR, HPLC-MS y ELISA, siendo este último el más adoptado debido a la rapidez, facilidad de la técnica y alta sensibilidad y especificidad, del 100% para alfa amanitina y del 90% para delta amanitina. Sin embargo, estos métodos no están disponibles en muchos laboratorios hospitalarios y no es recomendable esperar a la obtención de resultados para comenzar el tratamiento.

#### Bibliografía:

- Ventura S, Ruiz C, Durán E, Mosquera M, Bandrés F, Campos F, Castanyer B, Izquierdo JF, Llorente E, To-Figueras J, Queraltó JM. Amanitinas. Rev Lab Clin. 2015;8(3):109-126.
- Moreno G, Galan R, Pérez B, Sanz Anquela JM. Caracterización de Amanita Phalloides y Lepiota Brunneoincarnata mediante MALDI-TOF en la intoxicación ciclopeptídica. Bol.Soc. Micol. Madrid 43: 191-201.
- Gavilán Carrasco JC, Bermúdez Recio FJ. Manejo de fallo hepático fulminante. Unidad de hepatología, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Virgen de la Victoria" Málaga.

538

### FALSO POSITIVO EN ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS EN PACIENTE CON INTOXICACIÓN POR CARBAMAZEPINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Barquero Jiménez, A. Torregrosa Benavent, N. Muñoz Gómez, F.J. García Íñigo, J.M. Acedo Sanz, J. Docampo Cordeiro, M.D.C. Herrero Alonso.

*Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** El cribado de drogas en orina es una determinación disponible en los laboratorios de urgencias, permitiendo detectar de manera cualitativa y simultánea varias sustancias que superen concentraciones umbrales.

El Triage Tox Drug Screen (Alere), utiliza fluoroinmunoensayo competitivo para la determinación cualitativa en orina de las principales drogas de abuso o sus metabolitos.

Por otro lado, la carbamazepina es un antiepiléptico, útil en el control de las crisis tónico-clónicas generalizadas y de las crisis parciales simples y complejas. También se utiliza en pacientes con síndrome bipolar con un mecanismo de acción similar al de la fenitoína. Este fármaco se relaciona químicamente con los antidepresivos tricíclicos (TCA).

La intoxicación aguda por este fármaco se presenta con manifestaciones neurológicas: letargia, nistagmus, ataxia, disartria y en casos graves, coma y convulsiones.

**Exposición del caso:** Paciente de 19 años que acude al servicio de urgencias por bajo nivel de consciencia. La paciente refiere que tras la toma de su medicación habitual presenta un cuadro de somnolencia intensa e inestabilidad.

La paciente se encuentra en seguimiento por psiquiatría con diagnóstico de trastorno límite de personalidad (TLP).

Tratamiento habitual: risperidona 1mg, fluoxetina 20mg, carbamazepina 400mg, clonazepam 2 mg.

Durante su estancia en urgencias presenta un cuadro de alteración visual, nistagmo multidireccional y alteración de la marcha.

Pruebas complementarias: Analítica sanguínea en la que destaca pH=7.32 en gasometría venosa con pCO<sub>2</sub>=50.7% Punción lumbar sin alteraciones. Sedimento urinario sin alteraciones. Se solicita además un cribado de drogas de abuso en orina resultando positivo para benzodiazepinas (paciente en tratamiento con clonazepam) y TCA.

Ante la situación clínica y con los hallazgos de la analítica, se consulta con psiquiatría que solicita una ampliación en la analítica de niveles de carbamazepina. Los resultados de la determinación de carbamazepina son de 24 mg/ml, compatibles con concentraciones tóxicas del fármaco y que explicaría el cuadro de la paciente.

Se suspende por tanto la dosis de carbamazepina y tras 24 horas en observación la paciente se encuentra más despierta y colaboradora sin pérdida de visión y con niveles terapéuticos del fármaco en sangre.

Se modifica su pauta de tratamiento de carbamazepina de 400 a 200 mg y se da de alta con control en una semana por su médico de atención primaria y seguimiento en consultas de psiquiatría.

**Discusión:** Los resultados de los test de cribado de drogas disponibles en los laboratorios de urgencias deben tomarse como preliminares, evaluándose dentro del contexto clínico del paciente, y para confirmar el resultado sería necesario un segundo método más específico como la cromatografía de gases/espectroscopía de masas, debido a las posibles interferencias y falsos positivos por sustancias relacionadas químicamente. Este sería el caso de esta paciente en el que el resultado positivo de TCA en la prueba de cribado de drogas se trata de un falso positivo que se explica por la intoxicación aguda con concentraciones elevadas de la carbamazepina que explican el cuadro clínico.

Desde el laboratorio, debemos ayudar a la correcta interpretación de las pruebas solicitadas conociendo las limitaciones de las técnicas utilizadas.

539

### HIPONATREMIA HIPOSMOLAR AGUDA GRAVE SECUNDARIA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

G. Pastor Lomo<sup>1</sup>, G. Sánchez Helguera<sup>1</sup>, L. Mayor García<sup>1</sup>, Á.P. Pérez Arribas<sup>2</sup>.

*<sup>1</sup>Hospital Universitario de Getafe, Getafe; <sup>2</sup>RiberaLabs, Elche.*

**Introducción:** La hiponatremia clínica es un trastorno electrolítico que ocurre cuando la concentración de sodio en la sangre es anormalmente baja, generalmente por debajo de 135 mEq/L. Esta condición es común en pacientes hospitalizados y puede ser causada por una variedad de factores, como el uso de ciertos medicamentos, enfermedades crónicas, desequilibrios hormonales, entre otros.

Los síntomas de la hiponatremia pueden variar desde leves hasta graves y pueden incluir dolor de cabeza, náuseas,

confusión, convulsiones e incluso coma. El tratamiento de la hiponatremia depende de la causa subyacente y puede incluir la corrección del desequilibrio electrolítico, el manejo de la enfermedad subyacente y la administración de líquidos adecuados.

**Exposición del caso:** Varón de 47 años que acude a urgencias, por malestar general desde hace 3 días. Refiere, en el día anterior, episodio de dolor torácico opresivo que cesó tras toma de lorazepam. Además, vómito aislado sin productos patológicos. Actualmente asintomático desde el punto de vista cardiorrespiratorio.

Como antecedentes de interés cabe destacar trastorno psicótico en seguimiento por Salud mental e hipertensión, con la siguiente medicación preescrita: venlafaxina, hidroclorotiazida, lecanidipino, paliperidona y lorazepam.

Se le solicita análisis bioquímico urgente en el que se objetiva creatinina 0,57 mg/dL (0,70-1,20 mg/dL), hiponatremia de 100 mEq/L (135 - 145 mEq/L), osmolalidad de 202 de mOsm/Kg (280 - 300 mOsm/Kg), hipokalemia de 2,15 mEq/L (3,50 - 5,30 mEq/L), hipocloremia de 59 mEq/dL (96 - 110 mEq/L).

Ante estos hallazgos, el laboratorio solicita el envío de nueva muestra para descartar errores en la toma de muestra, repitiéndose de nuevo estos resultados.

Se solicita análisis de sedimento urinario, bioquímica de orina de una micción y tóxicos en orina siendo este último positivo en benzodiazepinas. Se observa sodio de 8,4 mEq/L, potasio de 22,7 mEq/L y cloro de 11,1 mEq/L con osmolaridad de 451 mOsm/Kg sin otras alteraciones significativas.

En relación a la etiología, podría tratarse de una hiponatremia farmacológica ya que parte del tratamiento habitual del enfermo con venlafaxina (antidepresivo tricíclico) y la paliperidona (antipsicótico) pueden causar síndrome de secreción inadecuada de ADH y la primera hiponatremia, que puede empeorar tras la introducción de hidroclorotiazida como tratamiento antihipertensivo.

El paciente es ingresado en UCI y se suspende la venlafaxina, con reposición de líquidos, recuperando valores de sodio dentro del rango de normalidad en 8 días.

**Discusión:** La hiponatremia clínica causada por fármacos es una complicación potencialmente grave y potencialmente mortal que puede ser difícil de tratar y de detectar ya que los síntomas pueden ser vagos y no específicos.

Algunos de los medicamentos más comunes que pueden causar hiponatremia incluyen los diuréticos, los antidepresivos, los antipsicóticos, los analgésicos opioides y los medicamentos para la epilepsia. Los antidepresivos y antipsicóticos pueden aumentar la secreción de ADH y hacer que los riñones retengan agua.

Los graves trastornos electrolíticos hallados durante el análisis bioquímico causado por el uso conjunto de venlafaxina y hidroclorotiazida, conjuntamente a otras pruebas complementarias orientaron al facultativo hacia una hiponatremia hipoosmolar aguda grave secundaria a fármacos permitiendo implementar de forma rápida y efectiva el tratamiento adecuado.

## 540

### IMPACTO DEL GENOTIPADO DE DPYD EN LA INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA Y TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON DIHIDROPIRIMIDINAS

A. Belaustegui Foronda, A. Arza Ruesga, P. Conde Rubio, L. Martínez Rodríguez, M. Unceta Suárez, A. García De Vicuña Melendez, A. El Moutawakil El Alami.

*Hospital de Cruces, Barakaldo.*

**Introducción:** Las dihidropirimidinas (Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur y Flucitosina), son fármacos antimetabolito empleados en el tratamiento de diferentes tumores sólidos. La principal enzima responsable de su metabolización es la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), cuya actividad presenta una gran variabilidad, debida en parte a los polimorfismos existentes en su gen codificante (*DPYD*). El tratamiento con dihidropirimidinas supone un grave riesgo en pacientes con deficiencia de DPD, pudiendo llegar a la muerte en casos de deficiencia completa.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en 2020 una alerta de seguridad recomendando la realización de pruebas de genotipo y/o fenotipo previas al tratamiento. La SEOM y la SEFF, publicaron un documento de consenso, recomendando ajustes de dosis según el genotipo/fenotipo.

Nuestro hospital realiza el genotipado de *DPYD*, desde junio de 2021, a pacientes candidatos a tratamiento con estos fármacos con el fin de minimizar reacciones adversas sin perder eficacia clínica.

**Objetivos:** Describir el impacto clínico del genotipado en la reducción de toxicidad en pacientes tratados con dihidropirimidinas con actividad enzimática reducida y establecer el grado de adecuación a las guías clínicas existentes.

**Método:** Análisis retrospectivo de la posología de los pacientes atendidos en nuestra área (junio 2021-mayo 2023) con un genotipo asociado a actividad enzimática reducida (score<2).

Se estudiaron las variantes (*DPYD*\*2A, c.1905+1G>A), (*DPYD*\*13, c.1679T>G), (*DPYD* c.2846A>T) y (*DPYD* c.1129-5923C>G del HapB3) a las que se les asignó un score de actividad y un fenotipo según la guía clínica del CPIC de 2017 (ver tablas).

Gen DPYD PCR (Light Mix kit) Roche	Variante génica	Alelo	Score actividad
	c.1905G>A	*2A	0
	c.1679T>G	*13	0
	c.2846A>T		0.5
	c.1129-5923C>G c.1236G>A	HapB3	0.5
	Ausencia de estas 4 variantes	*1	1

Score genotipo (suma de los alelos)	Fenotipo metabolizador
2	Normal
1-1.5	Intermedio
0-0.5	Pobre



**Resultados:** Se realizó el estudio genético del *DPYD* en 550 pacientes, de los cuales 26 fueron metabolizadores intermedios (21 *DPYD*\*1/Hap3, 4 *DPYD*\*1/c.2846A>T y 1 *DPYD*\*1/\*2A.) No se detectaron homocigotos para estas variantes. De éstos, 7 no recibieron tratamiento. De los 19 restantes, en el 78.95% (15/19) se redujo la dosis inicial al 50% como recomiendan las guías. En 4 casos (21,05%) se inició tratamiento a dosis completa previo al genotipado. En estos, se registraron efectos adversos que provocaron reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

De los 15 pacientes que iniciaron tratamiento con dosis al 50%, en el 40% se consiguió incrementar dosis a partir del segundo ciclo por buena tolerancia, llegando a una dosis máxima del 75%. En el 60% restante no se incrementó por efectos adversos de grado 2-3.

**Conclusión:** Aunque el número de pacientes es limitado, el grado de adecuación de nuestro centro a las recomendaciones de las guías clínicas es mejorable ya que en el 21.05% de los pacientes no se procedió según estas, suponiendo un aumento de reacciones adversas y en algunos casos suspensión del tratamiento.

En cuanto al impacto clínico, hemos observado que una reducción de la dosis inicial al 50% en metabolizadores intermedios supone una disminución de la toxicidad y del coste sanitario.

#### Bibliografía:

- García-Alfonso P, Saiz-Rodríguez M, Mondéjar R, Salazar J, Páez D, Borobia AM, Safont, MJ, et al. Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of *DPYD* in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. *Clin Transl Oncol.* 2021 Nov 13. doi:10.1007/s12094-021-02708-4.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Ministerio de sanidad. 11 de mayo de 2020 [Acceso el 25 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilocapecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>

541

## IMPLEMENTACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN DE BUSULFÁN POR LC-MS/MS EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS

Y. Villena Ortiz, L. Castellote Bellés, J. Vima Bofarull, J. López Hellín.

*Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.*

**Introducción:** El busulfán (Bu) se utiliza como régimen de acondicionamiento previo al trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH). Se recomienda su medida en los regímenes con dosis altas para prevenir toxicidad y eventos adversos.

**Objetivo:** Evaluar el rendimiento de la medida de Bu en la práctica clínica de un hospital terciario durante dos años, utilizando un método analítico *in-house* por LC-MS/MS

previamente validado en nuestro laboratorio<sup>1</sup>.

**Métodos:** El rendimiento analítico se estudió a través de la exactitud, la precisión interdía, la especificidad y la veracidad, calculado utilizando muestras adicionadas con Bu (0,25; 0,75 y 4mg/L) y material de control del programa de garantía externa de calidad SKML (0,50–3,50mg/L).

Se realizó un estudio observacional descriptivo en pacientes pediátricos (dic2020–may2023). Según el protocolo de nuestro hospital, se extrajeron muestras de sangre para la monitorización terapéutica (TDM) de Bu antes de la infusión intravenosa (IV), y a las 3, 4, 5 y 6 h, seguido de 3 dosis diarias ajustadas a partir del AUC medido.

**Resultados.** El CV<sub>interdía</sub> fue <8,42%, el sesgo fue <2,25%, y el error total, entre 12,63 y 15,71% (n>85). No se observaron interferencias en las muestras de pacientes sin Bu (n>100). Los resultados de materiales de control SKML mostraron una buena concordancia con los valores asignados (n=12; r<sup>2</sup>>0,97; sesgo medio=-2,1%).

Se incluyeron en el estudio 41 pacientes pediátricos tratados con Bu (n=705 muestras; AUC<sub>med</sub>=141; 29,3% mujeres; media de edad=3 años, 2m-16a). El cociente TPH alogénico (aloTPH)/autólogo (autoTPH) fue de 4,9 (34:7). El AUC acumulado objetivo se fijó entre 55000 y 95000 ng/mL\*h, siguiendo nomogramas de dosificación personalizados y ajustando por peso. A los pacientes se les administró Bu junto con otros fármacos antineoplásicos como fludarabina (n=17) en aloTPH o melfalán (n=7) en autoTPH.

En función del AUC real calculado a partir de las mediciones de Bu, se ajustó la dosis en 37/41 pacientes (90%) para alcanzar el AUC objetivo. La dosis aumentó de media un 10,2% el primer día. Entre el primer y el cuarto día hubo diferencias en la dosificación de entre -48,5 y 57,0%.

Los eventos adversos, incluidos el rechazo del injerto y/o fallecimiento, ocurrieron en 7 pacientes después del TPH (19%), con un seguimiento de al menos 6 meses (tiempo medio=17m); la tasa de supervivencia (TS) fue del 89%.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos fueron consistentes con los previamente publicados, en los que la administración de Bu oral sin TDM resultó en un 30% de supervivencia libre de eventos (rechazo del injerto y/o fallecimiento) y un 53% de TS, frente a la monitorización de Bu IV (83 y 83%, respectivamente)<sup>2</sup>. En otra cohorte de 53 pacientes pediátricos sometidos a TPH se obtuvo una TS del 96% cuando se monitorizaban diariamente<sup>3</sup>.

El método *in-house* por LC-MS/MS para la medida de Bu ha mostrado un buen rendimiento analítico en los años 2020-2023.

Se recomienda la TDM y el ajuste de dosis en regímenes de acondicionamiento con Bu, ya que el AUC objetivo puede no coincidir con el AUC alcanzado y requerir ajustes en la dosis administrada del fármaco para aumentar la eficacia y la seguridad del Bu.

#### Bibliografía:

1. No indicado, para no incumplir la normativa del congreso por la que no puede figurar el nombre del hospital o centro de trabajo.
2. Bartelink, IH. Once-Daily Intravenous Busulfan with Therapeutic Drug Monitoring Compared to Conventional Oral Busulfan Improves Survival and Engraftment in Children Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14-1, 2008, 88–98.
3. Shao, Df. Clinical outcomes of individualized busulfan dosing in hematopoietic stem cell transplantation in

Chinese children undergoing with therapeutic drug monitoring. *Bone Marrow Transplant* 57, 2022, 473–478.

542

### INDIKO PLUS® Y AU5800® EN EL ANÁLISIS DE ANFETAMINAS EN ORINA

S. Montero Perdiguero, E. Martínez González, C. Álvarez Castilla, L. López Verde, L. Arruti Gárate, C. Pérez Leiva, M. Molina Fernández-Posse, M. Martínez-Novillo.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** Las anfetaminas son derivados sintéticos de la efedrina. Como la efedrina, las anfetaminas son también agentes con propiedades que imitan la acción de la adrenalina y activan el sistema nervioso simpático. Las anfetaminas producen vigilia, estado de alerta, aumento de energía, reducen el hambre y generan sensación de bienestar. Después de su consumo, las anfetaminas se desactivan rápidamente en el hígado o se excretan sin cambios en la orina. Aparecen en orina en las tres horas siguientes a cualquier tipo de administración.

Las diversas acciones farmacológicas de las anfetaminas se traducen no sólo en eficacia terapéutica, sino también en la producción de efectos adversos y en la posibilidad de abuso recreativo.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia de las mediciones de anfetaminas obtenidas en el INDIKO Plus® (Thermo Fisher®) y en el Olympus AU5800® (Beckman Coulter®).

**Materiales y métodos:** Se midieron concentraciones de anfetaminas en 96 muestras de orina, en tubos VACUETTE®. En primer lugar, las muestras se analizaron en el INDIKO Plus® por el Ensayo de Anfetaminas DRI®, y después, en el Olympus AU5800® por el Ensayo Emit® II Plus Anfetaminas. En este último equipo las muestras se procesaron dos veces.

Ambos son inmunoensayos enzimáticos homogéneos. Se utilizaron para la determinación semi-cuantitativa de anfetaminas en muestras de orina, y los resultados se informaron cualitativamente con un punto de corte de 1000 ng/mL.

El análisis estadístico utilizado fue el test exacto de Fisher, para determinar si existe asociación entre las variables cualitativas. Más tarde se calculó el índice kappa.

**Resultados:** El test exacto de Fisher indica que hay una asociación entre las variables ( $p=0,001$ ). De acuerdo con la escala de Landis y Koch, existe una buena concordancia entre los métodos con un índice kappa de 0,7948.

**Conclusiones:** De acuerdo con los resultados, podemos concluir que ambos métodos podrían ser intercambiables. La determinación de anfetaminas por el AU5800® es una alternativa apropiada y más rápida frente al método de referencia.

Este ensayo sólo proporciona un resultado analítico preliminar. Un método químico más específico debería ser utilizado para obtener un resultado analítico cuantitativo. La cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS) es el método confirmatorio principal.

#### Bibliografía:

- Heal D J., Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective, J. Psychopharmacol, 2013 Jun; 27(6): 479–496.

- Inserts descriptivos de los productos Emit® II Plus Amphetamines Assay (Beckman Coulter®) y Ensayo de Anfetaminas DRI® (Thermo Fisher®)

543

### INFLUENCIA DEL GÉNERO Y FUNCIÓN RENAL EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS INICIALES DE LINEZOLID: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO TRAS UN AÑO DE MONITORIZACIÓN

S. Blanco Conde, S. Martín Liras, D. García González, R. Iglesias García, C. Herrero Fernández.

Complejo Asistencial de León, León.

**Introducción:** La monitorización de fármacos es una práctica muy presente en la evaluación de tratamientos farmacológicos. Se aplica a medicamentos con determinadas características, como aminoglucósidos y vancomicina, aunque cada vez se incorporan más antimicrobianos a esta rutina, entre ellos el linezolid(LNZ), uno de los antibióticos más empleados en el tratamiento de infecciones por cocos gram positivo multirresistentes.

**Objetivo:** Valorar influencia de función renal y género en concentraciones séricas de linezolid al inicio del tratamiento.

**Material/métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo observacional. Se incluyeron 156 pacientes(Abril2022-Marzo2023) de  $67.6\pm 14.7$  años(media $\pm$ DE), sin alteraciones hepáticas ni tratamiento simultáneo interferente o diálisis. Se establecieron dos grupos(género):mujeres-hombres y tres subgrupos en base a función renal (reflejada como filtrado glomerular, estimado por ecuación CKD-EPI):FG<30(IR grave); FG=30-90(IR moderado/normal); FG>90(normal).

Las medidas séricas del fármaco se realizaron al tercer día del comienzo del tratamiento. Las muestras se obtuvieron por venopunción antes de la administración de la dosis correspondiente(Cmín). El análisis se realizó por inmunoquimioluminiscencia empleando el kit ARK Linezolid Assay, adaptado para el analizador DXC700AU(Beckman-Coulter). Niveles óptimos = 2-7mg/dL.

Análisis estadístico realizado con el complemento estadístico Xrealstats Excel(v.2013): análisis descriptivo expresado en medianas y frecuencias(%). Test d'Agostino-Pearson para evaluar normalidad de los datos. Comparativa de variables independientes por test de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y post-hoc de Dunn.  $p$ -value<0.05: significativo.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusión:** El LNZ (familia de oxazolidinonas) se metaboliza por oxidación no enzimática, dando lugar a dos metabolitos inactivos. Se elimina inalterado por vía renal (35%) y no renal (65%). La pauta posológica inicial estándar es 600mg/12h con una duración dependiente del patógeno y localización de la infección. Niveles de Cmín>7mg/dL se relacionan con mielosupresión(anemia/trombocitopenia/pancitopenia)como reacción adversa temprana(7-10días tras inicio).

Según ficha técnica, el fármaco no requiere ajuste/monitorización de niveles en función del sexo o patología renal. En la población a estudio observamos diferencias significativas entre hombres y mujeres. En estas últimas, la Cmín(media) está en rango supratrapéutico, incluso con FG dentro de la normalidad, de manera que se incrementa el riesgo de aparición de efectos adversos hematológicos.

FG / Mediana [LNZ]min(n;%)	MUJERES (n=47;30%)		HOMBRES (n=109;70%)		p-value	
FG<30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	18.46mg/dL (n=13;28%)	p=0.043	NS	6.1mg/dL (n=15;14%)	NS	0.009
FG=30-90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	10.62mg/dL (n=25;53%)			6.2mg/dL (n=54;49%)		
FG>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	8.3mg/dL (n=9;19%)			3.43mg/dL (n=40;37%)		0.004
p-value	0.035		0.022		< 0.001	

(Comunicación 543)

Este hecho podría estar justificado por la reducción del aclaramiento en un 20%, consecuencia del volumen de distribución ligeramente disminuido en mujeres, que, en nuestra serie, podría ser clínicamente relevante. Además, al estratificar las subpoblaciones por su función renal, llama la atención, el incremento tan acusado de C<sub>min</sub> en mujeres con FG<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>, mientras que, en hombres, se mantienen niveles óptimos sin observar diferencias significativas respecto al grupo con FG=30-90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. En hombres, se observa una disminución significativa de C<sub>min</sub> con FG>90mL/min/1.73m<sup>2</sup>, sin ser clínicamente relevante.

En el presente trabajo se pone de manifiesto la importancia de la monitorización terapéutica del LNZ tras primera dosis, en población femenina, especialmente con IR grave concomitante, así como el ajuste de dosis(300mg/12h), a fin de mantener concentraciones de fármaco seguras y eficaces.

#### Bibliografía:

- Lasher Sisson T, et al. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. Eur J Clin Pharmacol (2002) 57: 793-797.
- Lin B, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. Front Public Health (2022) 10:967311.
- Ficha técnica linezolid (Zyvoxid). Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. AEMPS [consultado en mayo 2023]. [www.cima.aemps.es/cima/publico/ lista.html](http://www.cima.aemps.es/cima/publico/lista.html).

## 544

### INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA GRAVE POR NIRMATRELVIR/RITONAVIR EN PACIENTE TRASPLANTADO

J. Cabanes Madrid, M. Blanco Colomo, M.C. Burgos Ballester, E. Gómez Lancha, I. Qiu Pan, A. Martín Sánchez-Cambronero, J. Sánchez Munárriz.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** Entre los tratamientos para la enfermedad del COVID-19 destaca el antiviral Paxlovid®, basado en el uso combinado de nirmatrelvir y ritonavir. Por un lado, el nirmatrelvir ejerce la acción terapéutica contra el virus mediante inhibición de su proteasa principal. Por otro lado, el ritonavir es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4, principal responsable del metabolismo oxidativo del nirmatrelvir. De esta manera, se consigue una mayor biodisponibilidad y una mayor semivida plasmática del fármaco nirmatrelvir.

Como consecuencia de esta estrategia terapéutica, el Paxlovid® está contraindicado como tratamiento concomitante con otros fármacos que también son metabolizados principalmente por CYP3A4, ya que conlleva un aumento de sus concentraciones. Entre estos fármacos se encuentran inmunosupresores como tacrólimus o ciclosporina.

**Exposición del caso: Datos clínicos:** Mujer de 74 años, diagnosticada de infección activa por coronavirus, acude a Urgencias por presentar malestar general acompañado de hipotensión, mareo, náuseas y temblor. El día anterior inició tratamiento con Paxlovid® por indicación médica. Entre los antecedentes personales destaca una insuficiencia renal crónica que la llevó a someterse a trasplante y, debido a ello, la paciente está en tratamiento con tacrólimus.

**Datos de laboratorio:** Se envían muestras de sangre al laboratorio de Urgencias del hospital para la medición de parámetros de bioquímica, coagulación y hemograma. En su analítica destacan unos niveles de creatinina de 1,68 mg/dL, siendo la creatinina basal de la paciente 1,2 mg/dL. Ante ello, se decide ampliar los niveles de tacrólimus, siendo su concentración de 65 ng/mL (valores de alarma por encima de 25 ng/mL).

**Evolución clínica:** Una vez avisado al servicio peticionario de los niveles tóxicos de tacrólimus, se mantuvo a la paciente durante 3 días en observación con sueroterapia y suspensión del inmunosupresor. Se monitorizaron diariamente los niveles de tacrólimus en sangre, que fueron disminuyendo simultáneamente a la mejora clínica neurológica y a la normalización de los niveles de creatinina en sangre, como se refleja en la siguiente tabla:

	Al ingreso	Día 1	Día 2	Día 3
Tacrólimus (ng/mL)	65.2	33.2	19.3	10.5
Creatinina (mg/dL)	1.68	1.34	1.03	1.17

Tabla 1. Evolución de los niveles de tacrólimus y creatinina durante el ingreso.

Tras finalizar la terapia con Paxlovid®, se reintrodujo la administración de tacrólimus a la dosis habitual de la paciente, no presentando nuevos casos de intoxicación.

**Discusión:** Las publicaciones recientes indican que la mejor opción a la hora de dosificar el tacrólimus es suspender su toma 12 horas antes de comenzar el tratamiento del Paxlovid®. Respecto al CYP3A, existen estudios que indican que tarda aproximadamente 3 días en volver a sus niveles basales. Por tanto, pasados unos 7 u 8 días de la infección, el fármaco tacrólimus puede ser reintroducido con la misma dosis que se administraba al paciente antes de la terapia antiviral.

La monitorización de fármacos por parte del laboratorio es una herramienta imprescindible en la nueva era de la

medicina personalizada, permitiendo realizar el seguimiento de pacientes trasplantados y el ajuste de dosis de forma individualizada atendiendo a diversos factores, entre los que se encuentra la interacción con otros fármacos.

#### Bibliografía:

- Lemaitre, F. et al. Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immunosuppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. *Ther. Drug Monit*, 45(2), 2022, 191–199.
- Andrews LM, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13(12), 2017, 1225-1236
- Bestard O, et al. Avances en la inmunosupresión para el trasplante renal. Nuevas estrategias para preservar la función renal y reducir el riesgo cardiovascular. *Nefrología*, 32, 2012, 374-384.

545

### INTOXICACIÓN POR FENITOÍNA: A PROPÓSITO DE UN CASO

T. Rodríguez Sánchez, R. Hernández Castro, C. Frías Ruiz, C. Burruezo Rodríguez, J. De Castro Córdova, M. Carretero Pérez.

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante de uso común en la práctica clínica para el tratamiento de patologías como: epilepsia mayor, crisis convulsivas parciales y convulsiones tónico-clónicas. Además, es conocida su utilidad en las arritmias cardíacas y en la neuralgia del trigémino. Su efectividad radica en la capacidad que tiene de inhibir la propagación de la actividad convulsivante en la corteza motora cerebral (1). El estrecho margen terapéutico que presenta este fármaco obliga a los clínicos a vigilar la sobredosificación.

**Exposición del caso:** Presentamos el caso de una mujer de 55 años que acude a la urgencia por presentar mareo y marcha inestable. Como antecedentes personales presenta crisis tónico-clónicas generalizadas desde la adolescencia que son tratadas con fenitoína. A la exploración física llama la atención una marcha inestable, con Romberg dudoso. Discurso rápido pero comprensible. En las pruebas de laboratorio realizadas destacan una PCR 7,2 mg/dL, hemoglobina 11g/dL y leucocitos 17.900/uL (78% neutrófilos). Ante la sospecha de una meningitis bacteriana vs vírica se realiza punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo analizado presenta un aspecto claro, con 53 hematíes/mm<sup>3</sup> y 5 leucocitos/mm<sup>3</sup>. La bioquímica del líquido y la microbiología son normales. Se decide realizar una interconsulta al servicio de neurología. Durante la entrevista la paciente comenta que todas las mañanas amanece con sangre en la boca y al explorarla se observan restos hemáticos en las comisuras labiales. En la exploración no se observan signos de focalidad neurológica. Teniendo en cuenta el antecedente de epilepsia de la paciente, se solicitan niveles de fenitoína. Dichos niveles resultan ser de 28 ug/mL (máximo 20 ug/mL). Con estos datos y la clínica compatible la paciente recibe el diagnóstico de intoxicación por fenitoína.

**Discusión:** La fenitoína es uno de los anticonvulsivantes más estudiados y ampliamente utilizados. Debido a su

estrecho margen terapéutico es importante realizar un seguimiento de los pacientes que son tratados con este fármaco y vigilar la aparición de cualquier síntoma que haga sospechar intoxicación. Dichos síntomas pueden ser, en caso de intoxicación aguda: mareo, nistagmo, ataxia, temblor, alteraciones de la visión y el habla. En pacientes con consumo crónico se puede desarrollar atrofia cerebelosa crónica. Además, hasta en un 50 % de los pacientes tratados con fenitoína puede aparecer hiperplasia gingival, que en el caso de nuestra paciente podría explicar el sangrado bucal (2). El tratamiento consiste en disminuir la dosis pautada o suspender el fármaco.

#### Bibliografía:

1. Martín-Calderón, J. L., Varona, J., & Espina, L. M. (2001). Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. *Revista de diagnóstico biológico*, 50(2), 65–69. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-79732001000200001](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000200001)
2. (Centro Andaluz de Información de Medicamentos) C. Hiperplasia gingival por medicamentos. *Semergen* [Internet]. 2007;33(5):273–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-hiperplasia-gingival-por-medicamentos-13106659>

546

### INTRODUCCIÓN DE UN METODO AUTOMATIZADO PARA LA DETERMINACIÓN DE LEVETIRACETAM Y LAMOTRIGINA

A. Arza Ruesga, M. Unceta Suarez, A. Belaustegui Foronda, I. Rubio Olló, A. Garcia De Vicuña Melendez, I. Peña Perez, R. Perez Garay.

*Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.*

**Introducción:** La determinación de las concentraciones plasmáticas de antiepilépticos para el tratamiento y profilaxis de la epilepsia es una de las estrategias que permiten mejorar los resultados clínicos, reduciendo los efectos adversos y aumentando la efectividad. Clásicamente, la determinación de levetiracetam y lamotrigina en suero se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) pero la comercialización de inmunoensayos ha hecho posible su determinación automatizada.

**Objetivo:** Comparar si el método de HPLC que se utiliza actualmente en nuestro laboratorio para la determinación de las concentraciones sanguíneas de Levetiracetam y Lamotrigina es intercambiable con los inmunoensayos (IE) comercializados por ARK® Diagnostics puestos a punto el analizador Siemens Atellica® de manera automatizada.

**Material y método:** Se analizaron 49 muestras de pacientes con epilepsia que recibían Levetiracetam y 52 muestras de pacientes en tratamiento con Lamotrigina mediante dos sistemas analíticos con fundamentos diferentes de medición: un método de cromatografía líquida puesto a punto en el laboratorio que requiere extracción previa de la muestra con cartuchos y la evaporación del eluato en una atmósfera con nitrógeno hasta residuo seco (plataforma HPLC 1200 Agilent® con detector UV) y un IE enzimático homogéneo (Levetiracetam, Lamotrigina ARK® Diagnostics, plataforma Atellica® Siemens). El análisis estadístico se realizó utilizando Medcalc®17.4. La comparación entre el método de HPLC y el IE se realizó

mediante el método de regresión de Passing Bablok. Se calcularon el coeficiente de correlación de concordancia (CCC), así como su intervalo de confianza, valorando la diferencia promedio a lo largo de todo el intervalo de magnitudes medido mediante la representación de los gráficos de Bland-Altman

**Resultados:** Para el levetiracetam: la regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok obtuvo una ecuación de la recta:

$$y = 0.0242 \text{ CI95\%}(-0,4971, 0,5322) + 1.0421 \text{ CI95\%}(0,9981, 1,0857)x.$$

El estudio de comparación entre los dos métodos proporciona un coeficiente de correlación de 0,993 y un CCC de 0,991 (intervalo de confianza del 95%, 0,984-0,995). El análisis de Bland-Altman muestra un buen acuerdo entre ambos ensayos (bias=0.7 [2DE: -3.3-4.7]).

Para la lamotrigina: la regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok obtuvo una ecuación de la recta:

$$y = -0.2974 \text{ CI95\%}(-0,7781, 0,0000) + 1.0513 \text{ CI95\%}(0,9906, 1,1233)x.$$

El estudio de comparación entre los dos métodos proporciona un coeficiente de correlación de 0,981 y un CCC de 0,98 (intervalo de confianza del 95%, 0,965-0,988). El análisis de Bland-Altman muestra un buen acuerdo entre ambos ensayos (bias=-0.17 [2DE: -1.84.3-1.51]).

**Conclusión:** Tanto para la determinación de Levetiracetam como la de Lamotrigina existe una buena correlación entre los métodos de HPLC e inmunoensayo. No se observa un error sistemático ni proporcional por el método de regresión lineal de Passing-Bablok, ni ausencia de concordancia en el gráfico de Bland-Altman. El método Ark® en el analizador Atellica® puede usarse de forma rutinaria para medir las concentraciones plasmáticas de levetiracetam y lamotrigina. La ventaja de este sistema automatizado es la eliminación de la etapa de extracción de la muestra previa al análisis y la reducción del tiempo de procesamiento de las determinaciones, lo que reduce el coste unitario de la prueba.

#### Bibliografía:

- L. Zufía, A. Aldaz, N. Ibáñez, C. Viteri. LC method for the therapeutic drug monitoring of lamotrigine: Evaluation of the assay performance and validation of its application in the routine area. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.
- L. Zufía, A. Aldaz, N. Ibáñez, C. Giráldez J, Viteri. LC method for the therapeutic drug monitoring of levetiracetam: Evaluation of the assay performance and validation of its application in the routine area. Clinical Biochemistry 43 (2010) 473- 482.

547

### MEDICIÓN DE CANNABIS EN ORINA: COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS

S. Montero Perdiguero, E. Martínez González, C. Álvarez Castilla, L. Arruti Gárate, L. López Verde, C. Pérez Leiva, C.M. Amor Llamas, M. Martínez-Novillo.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** El cannabis es un producto natural, cuyo principal constituyente psicoactivo es el tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Junto con el tabaco, el alcohol y la cafeína son una de las drogas más consumidas a lo largo en el mundo.

Algunos beneficios terapéuticos como analgésicos han sido atribuidos al cannabis, el dronabinol es un medicamento autorizado en algunos países para el tratamiento de las náuseas producidas por la quimioterapia.

En pequeñas dosis, el cannabis produce euforia, alivio de la ansiedad, sedación y somnolencia. Algunos metabolitos pueden ser detectados en la orina hasta dos semanas después de su consumo. El mayor interés en las propiedades adversas del cannabis se ha centrado en su asociación con la esquizofrenia, aunque no está claro si existe una relación negativa entre la salud mental y el cannabis.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia de los resultados de cannabis obtenidos en el INDIKO Plus® (Thermo Fisher®) y en el Olympus AU5800® (Beckman Coulter®).

**Materiales y métodos:** Se midieron concentraciones de cannabis en 95 muestras de orina, en tubos VACUETTE®. Las muestras se analizaron en primer lugar en el INDIKO Plus® por el Ensayo de Cannabinoides DRI®, y posteriormente, en el Olympus AU5800® por el Ensayo Emit® II Plus Cannabinoides. En este último equipo las muestras se procesaron dos veces.

Ambos son inmunoensayos enzimáticos homogéneos. Se utilizaron para la determinación semi-cuantitativa de cannabis en muestras de orina, y los resultados se informaron cualitativamente con un punto de corte de 50 ng/mL.

El análisis estadístico utilizado fue la prueba  $\chi^2$  Pearson, para determinar si existe asociación entre las variables cualitativas. Más tarde se calculó el índice kappa.

**Resultados:** El test  $\chi^2$  Pearson indica que existe asociación entre las variables ( $\chi^2= 89,915$ ,  $p=0,000$ ). De acuerdo a la escala de Landis y Koch, la concordancia entre los métodos es casi perfecta, con un índice kappa de 0,9725.

**Conclusiones:** De acuerdo con los resultados, podemos concluir que ambos métodos podrían ser intercambiables. La determinación de cannabis por el AU5800® es una alternativa apropiada y más rápida frente al método de referencia.

Este ensayo sólo proporciona un resultado analítico preliminar. Un método químico más específico debería ser utilizado para obtener un resultado analítico cuantitativo. La cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS) es el método confirmatorio principal.

#### Bibliografía:

- EMCDDA-European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, cannabis drug profile Inserts descriptivos de los productos Emit® II Plus Cannabinoides Assay (Beckman Coulter®) y Ensayo de Cannabinoides DRI® (Thermo Fisher®).

548

### MEDIDA DE LA GLUCOSURIA: INDICADOR DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2

J.I. Gutiérrez Revilla<sup>1</sup>, F. Pérez Hernández<sup>2</sup>, C. Baamonde Calzada<sup>1</sup>, D. González Benito<sup>1</sup>, L. Roncero Bartolomé<sup>1</sup>, F. Mateos García<sup>1</sup>, I.F. Vallina López-Dóriga<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega; <sup>2</sup>Consejería de Sanidad. Cantabria, Santander.

**Introducción:** Los cotransportadores ligados a la vía del sodio-glucosa, denominados SGLT, se encargan de la

reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal y su devolución a la circulación sanguínea.

Del 90% de la reabsorción de la glucosa filtrada, son responsables las proteínas SGLT tipo 2 en el primer segmento del túbulo renal. Tienen alta capacidad de transporte activo de glucosa, aunque de baja afinidad.

Los pacientes con Diabetes Mellitus II tienen la expresión de SGLT2 aumentada, lo que incrementa la capacidad reabsortiva del riñón, agravándose su hiperglucemia.

Por ello, los medicamentos inhibidores SGLT2 (iSGLT2) reducen la reabsorción renal de glucosa e incrementan su eliminación urinaria, revirtiendo la glucotoxicidad renal. Al ser independientes de la acción de la insulina o las células beta pancreáticas, su mecanismo de acción es complementario a otros antidiabéticos.

Una adherencia adecuada al tratamiento disminuye las complicaciones crónicas de la enfermedad, aumenta la calidad de vida y reduce costes. En este escenario, una evaluación de la adherencia al tratamiento es fundamental.

**Objetivos:** Evaluar la adherencia al tratamiento con iSGLT2 mediante la determinación de glucosa en el análisis sistemático de orina.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se analizaron las peticiones de análisis sistemático de orina a los laboratorios de los hospitales de la comunidad autónoma, en pacientes diabéticos tratados con iSGLT2 en 2022.

La identificación de pacientes tratados se hizo mediante explotación del sistema autonómico de receta electrónica. Como indicador indirecto de buena adherencia terapéutica, se consideró un valor de glucosuria igual o mayor de 1000 mg/dl.

Se categorizó la variable clínica en tres rangos:

- 1) Glucosuria  $\geq 1000$
- 2) Glucosuria  $>0$  y  $<1000$
- 3) Glucosuria = 0

La glucosa en orina se determinó mediante lectura semicuantitativa automática de las tiras reactivas, utilizando la técnica de fotometría de la reflectancia (AMAX. Menarini Diagnostics).

El análisis de los datos se realizó a partir del SIL del laboratorio, empleando el paquete estadístico SPSS v21.

**Resultados:** En el año estudiado, se han registrado 20.769 determinaciones sistemáticas de orina, correspondientes a 16.932 pacientes con iSGLT2. La media de edad fue de 68,94 años [IC95% 68,73-69,15] años, mayoritariamente hombres (60,90%).

Un 30,50% de los pacientes no presentaban registro de análisis sistemático de orina.

Del total de pacientes con análisis de glucosuria: el 59,09% tenían un valor  $\geq 1000$ , el 26,80% un valor de 0 y el 14,11% estaba entre ambos valores.

**Conclusiones:** El laboratorio clínico es clave en la toma de decisiones terapéuticas, por el carácter transversal y aportación al proceso asistencial en el diagnóstico, tratamiento y control de enfermedades.

En el seguimiento del tratamiento con iSGLT2 en diabéticos, la determinación de glucosuria resulta ser un método indirecto y sencillo de evaluación de la adherencia

Los resultados muestran buen cumplimiento terapéutico en casi el 60% de los pacientes, similar a otros datos publicados en este grupo. Sin embargo, en un 14,11% de pacientes el seguimiento del tratamiento no parece ser adecuado y en un 30,50% no se realiza control indirecto a través de analítica.

#### Bibliografía:

- Garnica-Cuellar Juan C., Lavalle-González Fernando J., Magaña-Serrano José A., Almeda-Valdés Paloma, Cetina-Canto José A., Chávez Iñiguez Jonathan S. et al. Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2022 [citado 2023, Mayo 08]; 158(spe1): 1-14. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132022000700001&Ing=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132022000700001&Ing=es). Epub 16-Mayo- 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000596>
- Juan Antonio Requena-Ibáñez, Carlos G. Santos-Gallego, Juan José Badimón. Los iSGLT2 en la insuficiencia cardiaca. ¿Sus beneficios pueden extenderse a todo el espectro de la fracción de eyección? Revista Española de Cardiología. Vol. 75. Núm. 10. páginas 834-842 (Octubre 2022)

#### 549

#### MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS DE MEROPENEM Y CONSECUCCIÓN DE LA DIANA TERAPÉUTICA

M. Font Font, A.M. Aragonés Eroles, L. Fraile García, B. Martínez Castro, A. Bellés Bellés, A. Jover Sáenz, A. Morales Portillo, M. Ibarz Escuer.

*Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.*

**Introducción:** Debido a la emergencia de patógenos resistentes a las terapias antibióticas existentes, se hacen necesarias nuevas herramientas para optimizar su uso. La utilización de niveles plasmáticos (NP) de betalactámicos es una de ellas.

**Objetivos:** Analizar las monitorizaciones de NP de meropenem en pacientes en perfusión continua con el objetivo de evaluar la consecución del índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) adecuado para optimizar tratamiento y minimizar toxicidad.

**Material y métodos:** Se incluyen 70 determinaciones de 51 casos realizadas entre enero de 2022 y abril de 2023, en las que se determinaron los NP de Meropenem mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un detector ultravioleta-visible (Waters, Alliance con PDA 2998©). Se trabajó con muestras de plasma heparinizado, del cual se extrajo el fármaco mediante precipitación de proteínas. Los datos se recogieron en una hoja de trabajo Excel. Los estadísticos se calcularon con el programa Quick Statistic Calculator.

El tratamiento óptimo se fijó en 4-5 veces la CMI del microorganismo aislado y, en caso de tratamiento empírico se consideró nivel diana de 8-10 mg/L (P. aeruginosa CMI=2 mg/L). Manteniendo niveles inferiores a concentraciones potencialmente tóxicas ( $>44$  mg/L).

**Resultados:** De los 51 casos monitorizados, en 23 se estableció meropenem como tratamiento empírico (índice PK/PD deseado de 8-10 mg/L) y en 28 se estableció como tratamiento dirigido a un microorganismo aislado con estudio de sensibilidad antibiótica.

De los 51 casos, 16 (31,4% de los casos) requirieron ajuste posológico por lo menos una vez. Finalmente, en 37 casos (72,5% de los casos) se alcanzó el rango terapéutico. En los 14 casos restantes (27,45%), no se alcanzaron

concentraciones en rango terapéutico, 10 casos con concentraciones subterapéuticas y 4 con concentraciones tóxicas. Coincidiendo los pacientes con concentraciones subterapéuticas con filtrados glomerulares  $>60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> en todos los casos, y las tóxicas con filtrados glomerulares  $<40$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

La relación entre la ocurrencia de niveles plasmáticos superiores a 40 mg/L en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> fue significativa ( $p < 0.05$ ; Chi-cuadrado 10.6627).

La incidencia de niveles plasmáticos superiores a 40 mg/L en pacientes con FG  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> fue de un 35,7%, mientras que se situó en un 2.7% en aquellos pacientes con FG  $>60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

El riesgo relativo de presentar un nivel plasmático  $> 40$  en pacientes con FG  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> fue de 13.

**Conclusión:** La monitorización de NP meropenem es una herramienta útil y necesaria para la correcta dosificación de pacientes con infecciones graves o potencialmente graves. Más del 70% de los pacientes alcanzaron NP óptimos de meropenem. No obstante, los pacientes con filtrados glomerulares altos tienen mayor probabilidad de estar infradosificados, y los pacientes con una función renal deteriorada pueden alcanzar NP tóxicos. La monitorización farmacocinética en estos grupos de pacientes es imprescindible para garantizar la optimización del tratamiento.

#### Bibliografía:

- Carlier M., et al., Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Critical Care* 2013, 17:R84.
- Roberts JA., et al., Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36 (2010) 332–339.

## 550

### MONITORIZACIÓN DE VORICONAZOL EN PEDIATRÍA. A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Frias Ruiz, M. Carretero Pérez, R. Hernández Castro, T. Rodríguez Sánchez, R.M. Sosa García.

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** Las infecciones fúngicas, también llamada micosis, constituyen una causa importante de morbimortalidad en la población pediátrica, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, con enfermedades crónicas o quimioterapia. El voriconazol es un antifúngico de amplio espectro que se utiliza en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en adultos y niños.

Existe evidencia de una elevada variabilidad intra e interindividual en la población pediátrica asociada a un mayor efecto de primer paso hepático y un mayor aclaramiento, lo que se traduce en una gran capacidad de metabolización. Diferentes guías clínicas (Infectious Disease Society of America, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica entre otras) recomiendan la monitorización de los niveles plasmáticos de voriconazol con el objetivo de alcanzar niveles adecuados que aseguren la eficacia terapéutica y evitar niveles tóxicos que se asocian

a reacciones adversas graves (fallo hepático, pancitopenia, etc).

**Exposición del caso:** Paciente varón de 11 años con enfermedad granulomatosa crónica que ingresa por un absceso y una fístula perianal que requieren cirugía por no responder a tratamiento antibiótico. Durante el ingreso, en una tomografía de control se observa una masa pulmonar en hemitórax derecho.

Ante la clínica y antecedentes del paciente, se sospecha de infección fúngica pulmonar por *Aspergillus nidulans*. Se inicia tratamiento empírico con voriconazol y se solicita monitorización.

Se realiza broncoscopia con toma de muestra obteniendo un resultado negativo, pero ante la alta sospecha diagnóstica se continua con el tratamiento antifúngico.

Los niveles de voriconazol se determinaron en el analizador Cobas 400 plus mediante inmunosensayo enzimático homogéneo con reactivo de Arkay.

Día de tratamiento	Niveles ( $\mu\text{g/mL}$ )
4	6,43
8	4,86
15	2,58
22	1,7
50	1,31

Monitorización del voriconazol. Valor de referencia (1 – 5,5  $\mu\text{g/mL}$ ).

Con los niveles informados por el laboratorio se consiguió ajustar la dosis hasta conseguir niveles adecuados para el paciente. Tras 8 semanas de tratamiento, se observa una disminución de la consolidación paramediastínica derecha.

**Discusión:** Numerosas guías recomiendan monitorizar los niveles plasmáticos de voriconazol por ser una herramienta que garantiza su uso eficaz y seguro. Lograr y mantener la concentración terapéutica del fármaco en pacientes pediátricos es todo un desafío. Las características fisiológicas de los niños implican un aumento de la dosis recomendada con respecto a los adultos.

Es necesario aconsejar la monitorización del voriconazol en todos los pacientes. Se debe consensuar con los clínicos protocolos para establecer el momento de extracción de los niveles y periodicidad de la medición de los mismos.

#### Bibliografía:

- Concepción Figueras et al. Monitorización terapéutica de voriconazol. *Anales de pediatría continuada*. Vol 8. Núm 2. Páginas 88-91 (Marzo - Abril 2010).

## 551

### MONITORIZACIÓN URGENTE DE NIVELES DE CICLOSPORINA EN COLITIS ULCEROSA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Herraiz López, C. Tenreiro González-Llanos, L. Maceda García, A. Sánchez Solla, A. Pascual Fernández, K. Sidak, A. López Ricote, V. González López.

*Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.*

**Introducción:** La ciclosporina es un potente inmunosupresor que bloquea los linfocitos en reposo e inhibe la liberación de linfocinas por células T activadas

desencadenada por antígenos.

Es un fármaco muy utilizado para prevenir y tratar el rechazo en trasplantes, aunque también ha demostrado eficacia en variedad de enfermedades de origen autoinmune. Su uso en colitis ulcerosa (CU) no está aprobado, si bien existe bibliografía que respalda su utilidad como tratamiento de rescate en brotes agudos de CU resistente a corticoides.

En pacientes trasplantados, la monitorización rutinaria de sus niveles sanguíneos es una importante medida de seguridad, pero su monitorización ocasional puede ser relevante en otros casos, como en administración simultánea con sustancias que interfieren con su farmacocinética o en casos de respuesta clínica inusual (por falta de eficacia o por aumento de intolerancia al fármaco).

**Exposición del caso:** Mujer de 38 años, puérpera de 9 meses con depresión postparto, con antecedentes de bloqueo auriculoventricular congénito con marcapasos y CU recién diagnosticada, que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por empeoramiento clínico.

Desde el diagnóstico de CU (10 días antes) está en tratamiento con Prednisona (60mg/día), sin mejoría clínica. Presenta leucocitosis con neutrofilia leve, anemia normocítica (11,5g/dL de hemoglobina) y trombocitosis. Conserva la función renal, con iones en rango y proteína C reactiva (PCR) elevada (163,8mg/L). Se decide ingreso ante brote moderado-grave de CU.

Al quinto día de tratamiento con dosis plenas de corticoterapia intravenosa, presenta más de 8 deposiciones sanguinolentas al día y PCR>45mg/L, por lo que ante corticorresistencia con factores de mal pronóstico asociados a altas tasas de colectomía, se decide iniciar tratamiento con ciclosporina intravenosa a 2mg/kg/día, como uso compasivo.

Ante la gravedad del caso y lo excepcional del tratamiento, se piden niveles de ciclosporina urgentes al laboratorio, medición que se repite cada 48 horas, obteniendo los resultados mostrados en la tabla.

Días con ciclosporina	1	2	4	6	8	10	12	15	17	22
Concentración de ciclosporina en sangre (ng/mL)	55	53	130	113	238	256	283	246	266	205

Según los resultados de laboratorio, se aumenta progresivamente la dosis de ciclosporina hasta 6mg/kg/día para mantener niveles en rango terapéutico (150-250ng/mL) sin alcanzar concentraciones tóxicas.

Tras el inicio de ciclosporina, presenta repuesta clínica y disminución progresiva de los niveles de PCR, por lo que se pasa a ciclosporina oral, manteniendo buenos niveles con dosis de 4mg/kg/día y siendo dada de alta 23 días después con ciclosporina y pauta descendente de prednisona.

**Discusión:** En nuestro laboratorio, los niveles de ciclosporina en sangre se determinan en el equipo Dimension EXL® (Siemens Healthineers) una vez a la semana de forma rutinaria, pero en este caso se pudieron determinar de forma urgente, tras petición expresa del médico responsable de la paciente y tras informar de la gravedad del caso, por tratarse del mismo analizador que se utiliza para el resto de pruebas urgentes.

Este ejemplo refleja la necesidad de tener disponible la determinación de niveles de ciclosporina en la cartera de servicios del Laboratorio de Urgencias para casos excepcionales.

#### Bibliografía:

- Nakase H: "Management of Acute Severe Ulcerative Colitis". Gut and Liver, Vol. 17, No. 1, 2023, págs 49-57.
- Evirgen S: "Cyclosporine therapy as a rescue treatment in steroid refractory acute severe ulcerative colitis: A real life data from a tertiary center". Turk J Gastroenterol 2022; 33(6): 463-469.
- Abbas H: "Management of the Hospitalized Patient with Acute Colitis". Rhode Island Medical Journal. 2022 Dec 1;105(10):19-24.

#### 552

### NIVELES DE TACROLIMUS INFRATERAPÉUTICOS EN PACIENTE DE ORIGEN GUINEANO

R. Palma Fernández, M. Chafer Rudilla, M.S. Gomez Peinado, M. Rodriguez Redondo, M. De Juan Asperilla.

Complejo Hospitalario, Toledo.

**Introducción:** El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor inhibidor de la calcineurina. Presenta elevada variabilidad inter e intraindividual, pudiendo desencadenar efectos adversos por infra o sobredosificación. Niveles disminuidos de tacrolimus pueden dar lugar a rechazo del órgano trasplantado, mientras que niveles elevados del inmunosupresor provocan nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión, alteraciones gastrointestinales, entre otros. Este fármaco es metabolizado por los enzimas CYP3A4 y CYP3A5, codificadas por los genes CYP3A4 y CYP3A5, respectivamente. El polimorfismo CYP3A5\*3 (rs776746) es el principal regulador de la dosis óptima de tacrolimus y podría ser el responsable de hasta un 45% de la variabilidad en el ajuste posológico y hasta un 30% del aclaramiento de fármaco administrado por vía oral.

**Exposición del caso:** Mujer 25 de años recién trasplantada renal con niveles infraterapéuticos de tacrolimus de forma reiterada. Ante la sospecha de que pueda tratarse de una metabolizadora rápida, desde el laboratorio, se recomienda al facultativo responsable realizar el estudio genético para poder ajustar el tratamiento de forma óptima. Se realiza PCR a tiempo real (*LightCycler II; Roche*) y posterior análisis de las curvas de fusión, obteniendo un único pico a 63 °C.

**Discusión:** En nuestro medio, el 80-85% de la población es homocigota para la variante \*3 del gen CYP3A5 (CYP3A5\*3/\*3). Este polimorfismo produce un defecto en el *splicing* que da lugar a una proteína no funcional y como consecuencia, una menor metabolización del tacrolimus y elevación de su concentración en sangre. Dada la alta prevalencia de este polimorfismo en la población europea, las dosis de tacrolimus están ajustadas para metabolizadores lentos, por lo que las guías clínicas y principales bases de datos de farmacogenética (CPIC, PharmGKB y DPWG) no proporcionan recomendación para esta población, si no emplear la dosis estándar y ajustarla en función de la monitorización terapéutica.

En caso de sospecha de metabolizador normal (CYP3A5\*1/\*1) por lugar de procedencia y/o debido a que no se alcancen niveles óptimos de inmunosupresor en la monitorización terapéutica inicial, recomiendan incrementar la dosis de tacrolimus 1,5-2 veces, para evitar el rechazo agudo del trasplante. En nuestro caso, tras aumentar



progresivamente la dosis de *Advagraf*, se decidió sustituirlo por *Envarsus* (0.3mg/Kg/día), con un perfil farmacocinético diferente que le confiere mayor biodisponibilidad ya que, al absorberse de forma más distal, se ve menos afectado por el CYP3A5. No obstante, se ha de tener en cuenta que otros factores genéticos y clínicos pueden influir en la respuesta al tratamiento.

Recomendamos, por tanto, realizar el estudio farmacogenético del gen CYP3A5 en la inclusión del paciente en la lista de trasplante, para administrar una dosis individualizada desde la inducción y alcanzar unos niveles iniciales de tacrolimus en rango terapéutico, con menor necesidad de ajuste posológico. Además, resulta necesario crear una unidad multidisciplinar farmacocinética/farmacodinámica/farmacogenética para la personalización del tratamiento con el fin de optimizar “el tiempo en rango” del inmunosupresor.

#### Bibliografía:

- Mercuri A. et al. In vitro and in silico characterisation of Tacrolimus released under biorelevant conditions. *Int J Pharm.* 2016 Dec 30;515(1-2):271-280.
- Birdwell KA et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Jul;98(1):19-24.

553

### NUEVAS DROGAS DE ABUSO, NUEVOS RETOS PARA EL LABORATORIO CLÍNICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

A.C. Fernández Castro, M.F. Calafell Mas.

*Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo.*

**Introducción:** Desde tiempos inmemoriales el hombre ha consumido distintas sustancias naturales o sintéticas, con efectos psicoactivos con fines lúdicos que, además, han provocado dependencia y efectos adversos. Además, en un afán de experimentar nuevas sensaciones o de minimizar los efectos indeseados, han ido surgiendo nuevas sustancias de consumo que se incorporan al mercado.

Los *poppers* son drogas inhalantes cuyo consumo empezó a aumentar en los años 70 por su efecto estimulante y vasodilatador, con sensación de euforia, ligereza y aumento del deseo sexual. Están compuestas en su mayoría por nitritos de amilo, butilo o isobutilo. El nitrito de amilo es una sustancia muy volátil e inflamatoria y nunca ha de ser ingerida porque puede ser mortal debido a la parálisis respiratoria por el aumento de metahemoglobina que provoca.

**Exposición del caso:** Mujer de 19 años, que tras ingesta oral accidental de *popper*, acude a urgencias presentando disnea en reposo pese a mantener SatO<sub>2</sub>>95%, medida mediante pulsioxímetro, y palpitations, sin dolor torácico. Explica sensación de cuerpo extraño y quemazón en faringe.

Ante la falta de experiencia en nuestro centro con este tipo de intoxicaciones y tras revisar la bibliografía al respecto, se solicita gasometría arterial, informándose una SatO<sub>2</sub> de 70.6%, pO<sub>2</sub> de 41mm Hg, Metahemoglobina de 0.6% y resto de parámetros en el rango de normalidad. Ante la discrepancia con el valor medido con pulsioxímetro, conociendo las limitaciones de éste, se remite una nueva muestra.

Los valores obtenidos en la nueva muestra fueron SatO<sub>2</sub>

de 80.6%, pO<sub>2</sub> de 48 mm Hg y Metahemoglobina 0.8. En el servicio de urgencias se duda de que se trate de la oxigenación real de la paciente provocada por *Popper* o de un error preanalítico, sospechando que la muestra obtenida correspondiera a sangre venosa. Se contacta con el analista clínico y explicamos la importancia de la fase preanalítica para valorar el nivel real de oxigenación de la paciente. En sucesivas gasometrías se muestran los siguientes valores que resultan igual de confusos al clínico, hasta obtener una quinta muestra:

Horas desde su llegada a urgencias	SatO <sub>2</sub> (%)	Metahemoglobina (0.2-0.6%)
1	70.6	0.6
2	80.6	0.8
18	71.8	0.9
19	75.4	0.6
20	99.2	1

En este caso la estrecha comunicación con el laboratorio fue crucial para aclarar esta duda. Finalmente, y ante mejoría de la clínica, la paciente es dada de alta.

**Discusión:** Estas sustancias son consumidas con fines recreativos desde hace algunas décadas, pero su intoxicación por ingesta oral es poco frecuente y no es de extrañar que genere dudas en su manejo clínico. En este sentido, el papel del laboratorio clínico es fundamental para reconocer las alteraciones analíticas que pueden provocar, así como identificar errores preanalíticos como el caso presentado y evitar confusiones.

Además, nos deberíamos plantear el abordaje de nuevos patrones de consumo y sus intoxicaciones, así como desarrollar ensayos para nuevas drogas y poder colaborar en el diagnóstico y pronóstico de este tipo de pacientes.

#### Bibliografía:

- Sonck, E, Methemoglobinemia due to use of poppers: a case report, *Journal of Medical Case Reports* 16: 244 (2022).
- Base de datos casos SIT 2005-2012.

554

### ORINA VERDE ASOCIADA AL USO DE PROPOFOL. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

A. Jordano Montilla, M. Ruiz Artero, C. García Rabaneda, F. Gascón Luna.

*Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco.*

**Introducción:** La orina de color verde es un hallazgo poco común. Si bien en su mayoría es de etiología benigna, es importante realizar un uroanálisis e identificar la causa posible, hacer diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta etiología infecciosa, medicamentosa, exposicional y sistémica según la historia clínica, presentación y examen físico.

**Exposición del caso:** Paciente de 41 años adicto a drogas inhaladas, ingresa en la unidad de cuidados intensivos por presentar insuficiencia respiratoria secundaria a broncoaspiración en el contexto de situación de coma por consumo excesivo de estupefacientes. Las primeras 48h cursa con insuficiencia respiratoria hipoxémica. En las siguientes horas, desarrolla fracaso de ventilación

mecánica no invasiva, por lo que se procede a aislar vía aérea. La evolución posterior se caracteriza por desarrollo de shock séptico y disfunción multiorgánica. Permanece sedoanalgesiado con propofol y fentanilo. Presenta función renal deteriorada en situación de anuria. A las 24h, su orina adquiere una coloración verdosa.

Pruebas complementarias: Se realiza estudio microbiológico y bioquímico de la orina, siendo el cultivo bacteriológico negativo y el sistemático de orina dentro de los valores normales. Dichos resultados descartan una infección urinaria por *Pseudomonas aeruginosa*.

**Discusión:** En el diagnóstico diferencial de este caso se han de tener en cuenta afecciones como la enfermedad de Hartnup, infección urinaria por *Pseudomonas aeruginosa* o fístulas enterovesicales, así como distintos fármacos entre los que se encuentran el propofol, amitriptilina y azul de metileno. En nuestro paciente, descartadas otras causas, la coloración en la orina fue debida a una reacción benigna de la infusión de propofol producida por la eliminación de metabolitos fenólicos. El tratamiento de la afección subyacente conduce a la resolución, como ocurrió en el caso planteado que después de retirar la infusión de propofol desaparece la coloración de manera gradual, el conocimiento de este efecto secundario reduciría preocupaciones, confusiones y pruebas de laboratorio innecesarias.

## 555

### PANCREATITIS VS PAROTIDITIS POR ASPARRAGINASA EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS

S. Real Gutiérrez, S. Díaz Díaz, I. Liria González.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es uno de los cuatro tipos principales de leucemia. La LLA consiste en un aumento anormal de los linfoblastos en la persona que la padece, estos linfoblastos no evolucionan a linfocitos maduros por lo que son incompetentes a la hora de defender a la persona de infecciones y su número desplaza a las células normales de la médula ósea disminuyendo los hematíes, las plaquetas y los leucocitos normales lo que lleva a anemia, sangrados e infecciones. La asparraginasa (PEG-ASP) empleada puede ocasionar pancreatitis con aumento de amilasa y/o lipasa, así como parotiditis, además de otros efectos adversos. La actividad de amilasa en suero es útil en el diagnóstico de la pancreatitis aguda. Una concentración superior a tres veces el límite superior de referencia es criterio para su diagnóstico, aunque la lipasa es una alternativa válida en el diagnóstico. Los valores de amilasa se elevan también por parotiditis, entre otros. En

algunos pacientes, solo está elevada la concentración de amilasa o la de lipasa.

**Exposición del caso:** Paciente de 7 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T en fase de reinducción. En tratamiento de reinducción según SEHOP-PETHEMA 2013 con dexametasona, vincristina, doxorubicina o asparraginasa pegilada (PEG-ASP) entre otros. Acude a urgencias por presentar dolor esofágico de 8 horas de evolución, sospecha de pancreatitis aguda posiblemente secundaria a PEG-ASP y asociado a aumento de salivación. Afebril en domicilio y con fiebre en Urgencias de 38,1°C con exploración normal. En analítica se objetiva neutropenia grave con 200 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, PCR de 5,5 mg/dL y elevación de amilasa de 2020 U/L. Dado que hasta el 25% de los casos pueden no alcanzar el umbral anteriormente definido, la lipasa suele preferirse a la amilasa como prueba diagnóstica, por su mayor especificidad. Por lo tanto, se amplía lipasa con valor de 32 U/L. Se solicita ecografía abdominal donde se objetiva páncreas de tamaño normal con ligera heterogeneidad y sin ascitis.

**Discusión:** La elevación única de los niveles de amilasa sin incremento de lipasa junto con la ecografía abdominal orienta a pancreatitis aguda leve secundaria a PEG-ASP. Además, la exploración clínica objetiva parotiditis lo que explica el valor de amilasa tan discordante con el de lipasa. Aunque un valor de amilasa tres veces por encima del límite superior de referencia es criterio diagnóstico de pancreatitis aguda, en este caso la ampliación de lipasa permite reducir la gravedad clínica y, por lo tanto, mejorar el pronóstico del paciente.

#### Bibliografía:

- García de Guadiana Romualdo L, et al. Magnitudes biológicas que tiene interés medir de modo urgente. *Rev Lab Clin.* Vol. 10-1, 2017, 31-43.
- Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna, 135, 927-935.
- Ficha técnica de Oncaspar.

## 556

### PAPEL DEL LABORATORIO EN LA INTOXICACIÓN POR METOTREXATO

C. Alberdi García Del Castillo, J. Sanders Vegara, E. Astobieta Madariaga, E. Jaray Moncunill.

*Hospital de Cabueñes, Gijón.*

**Introducción:** El metotrexato (MTX) es un ácido débil que se elimina por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Cualquier alteración de la función renal se traduce en concentraciones plasmáticas por encima de valores umbrales durante más tiempo, aumentando

Magnitud (Unidad) / Fecha	Control	Inicio	Urgencias	Recuperación	
	26/04/2023	28/04/2023	02/05/2023	03/05/2023	04/05/2023
Amilasa (U/L)	92	75	2020	150	72
Lipasa (U/L)	25	25	32	-	-
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	2.1	0.6	0.2	0.3	0.3
PCR (mg/dL)	-	25	5.59	5.60	1.93

(Comunicación 555)

Días tras infusión	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
MTX (µmol/L)	65	34	11	13	7	2.6	2.4	2.5	1.4	1.2	0.7
Creatinina (mg/dL)	4.75	4.72	4.38	3.83	3.18	2.54	1.99	2	1.47	1.18	1.11

(Comunicación 556)

la gravedad de los efectos adversos. La hidratación y la alcalinización urinaria previenen la precipitación del metotrexato y de su metabolito 7-hidroxi-metotrexato en los túbulos renales, favoreciendo su eliminación renal.

Una concentración de metotrexato en suero superior a 5 µmol/L, a las 24 horas después de un tratamiento con dosis elevadas, suele indicar un riesgo de toxicidad.

Los principales efectos adversos son toxicidad pulmonar, digestiva, reproductiva, renal, neurológica, cutánea y hematológica, destacando la anemia, la leucopenia, la neutropenia, la trombocitopenia y la pancitopenia.

En intoxicaciones agudas se establece el uso de glucarpidasa (carboxipeptidasaG2 o CPDG2), una enzima recombinante que escinde el MTX en metabolitos inactivos. La enzima reduce la concentración de MTX en un 95-99% dentro de los 15-30 minutos después de la dosis.

**Exposición del caso:** Varón de 63 años con Linfoma cerebral primario con afectación troncoencefálica en tratamiento con MATRix (metotrexato, citarabina, rituximab y tiotepa). Sin alteraciones previas de la función renal.

Después del primer ciclo de tratamiento sufrió complicaciones hematológicas (trombopenia y neutropenia severas), toxicidad digestiva (con aumento de ALT y AST) y anemia severa ya resueltas.

Ingresó en el Hospital para iniciar un segundo ciclo y a las 48 horas tras la infusión comienza con malestar general, habla farfullante e imposibilidad de mantenerse de pie. En la analítica se evidencia un fracaso renal agudo: Creatinina 0.78 →4.75 mg/dL, que es comunicado al servicio de Hematología.

Dado el empeoramiento de la función renal y la urgencia de eliminar el fármaco se decide iniciar tratamiento de glucarpidasa como antídoto, fluidoterapia con bicarbonato, hemodiálisis y monitorización de los niveles de MTX.

Tras la normalización progresiva de los niveles de Creatinina y MTX así como la remisión de los síntomas neurológicos se decide dar el alta al paciente con seguimiento por el servicio de Hematología.

**Discusión:** Este caso ilustra la importancia del reconocimiento de las manifestaciones de la intoxicación por MTX.

Debido a que las concentraciones de MTX son consideradas el mejor valor predictivo de su toxicidad, se hace imprescindible monitorizar las concentraciones plasmáticas de fármaco y la función renal. Este caso muestra la buena correlación entre ambas.

Hay que destacar el papel del Laboratorio clínico al activar de forma inmediata el protocolo de comunicación de valores críticos para efectuar su rápido diagnóstico y tratamiento.

#### Bibliografía:

- S. Ajmani, S.Y. Preet, S. Prasad, A. Chowdhury, A. Aggarwal, A. Lawrence, *et al.* Methotrexate-induced pancytopenia: A case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis*, 20 (2017), pp. 846-851 <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13004>
- Igualada QuJ, C.G. Romero, C.F. Tejada. **Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y**

**hematológica. Rev Clin Med Fam, 9 (2016), pp. 159-166**

- Ficha técnica de metotrexato Wyeth®. Agencia Española de Medicamentos. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57416/FT\\_57416.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57416/FT_57416.pdf)

#### 557

### PATRÓN CONSUMO DE DROGAS DE ABUSO INFLUENCIADO POR LA PANDEMIA COVID-19 EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

D. Núñez Jurado, J. Montenegro Martínez, S. Pérez Pujalte, J.M. Guerrero Montávez.

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

**Introducción:** La pandemia de la COVID-19 ha supuesto un importante impacto en la vida diaria de las personas y un reto sin precedentes para los servicios de salud. Esta situación ha podido condicionar cambios en las pautas de consumo de sustancias psicoactivas y otras adicciones.

**Objetivo:** Conocer la influencia de la pandemia COVID-19 sobre el patrón de consumo de sustancias psicoactivas en nuestra área sanitaria.

**Método:** Análisis retrospectivo de las peticiones de drogas de abuso en orina tres meses antes del confinamiento por la COVID-19 (diciembre 2019 y enero y febrero 2020), durante la pandemia (diciembre 2020 y enero y febrero 2021) y después de la pandemia (diciembre 2021 y enero y febrero 2022). Los datos se extrajeron del Sistema Informático del Laboratorio (SIL) y se realizó el estudio estadístico a través del programa MedCalc. El test utilizado fue Drug Clip Test 10 Card (Menarini), que permite la detección cualitativa en orina de múltiples drogas en un mismo ensayo mediante inmunocromatografía.

**Resultado:** Durante el periodo de estudio pre-confinamiento, pandemia y post-pandemia se analizaron un total de 506, 491 y 722 orinas respectivamente para el estudio de drogas de abuso. De todas las muestras analizadas en los tres momentos estudiados, el 75%, 78% y 78% respectivamente mostraron como mínimo un valor positivo para alguna droga de abuso. En la siguiente tabla se representa, durante las tres etapas estudiadas, el número de casos positivos para las drogas analizadas en función del sexo y la mediana de edad de consumo.

**Conclusión:** La pandemia de la COVID-19 ha influido considerablemente en el patrón de consumo de drogas de abuso en nuestra población. Después de la pandemia, se puede observar cómo aumentó el número de peticiones para el estudio de drogas de abuso y el de casos positivos. De las sustancias analizadas, durante el confinamiento disminuyó significativamente el consumo de anfetaminas (p=0.0393) y MDMA (p=0.0255) y aumentó el de barbitúricos (p<0.0001), mientras que tras el confinamiento aumentó el consumo de benzodiacepinas (p=0.0432), MDMA (p =0.0068), metanfetaminas (p=0.0045) y barbitúricos (p<0.0001).

		Pre-confinamiento		Pandemia		Post-pandemia	
		N(%)	Edad(rango)	N(%)	Edad(rango)	N(%)	Edad(rango)
Anfetamina	♂	6(75)	37(22-41)	3(75)	38(16-41)	4(33)	25(20-45)
	♀	2(25)	22(18-26)	1(25)	31(31)	8(67)	25(20-54)
Antidepresivos	♂	18(53)	41(28-79)	13(42)	40(25-55)	22(48)	38(17-61)
	♀	16(47)	58(22-80)	18(58)	53(19-82)	24(58)	48(13-68)
Benzodiazepinas	♂	182(59)	40(1-90)	184(57)	43(1-87)	270(60)	39(0-76)
	♀	128(41)	41(2-87)	138(43)	44(0-81)	180(40)	43(12-87)
Cocaína	♂	77(83)	37(19-64)	75(75)	41(16-67)	114(80)	39(20-73)
	♀	16(17)	37(16-60)	25(25)	38(20-67)	29(20)	41(0-60)
Cannabis	♂	80(73)	35(13-63)	82(83)	35(13-63)	184(76)	34(1-76)
	♀	29(27)	32(1-71)	17(17)	42(18-57)	58(24)	29(0-67)
Barbituricos	♂	0	0	1(50)	49(49)	2(100)	58(58)
	♀	0	0	1(50)	39(39)	0	0
Metadona	♂	29(69)	54(26-63)	33(62)	46(20-67)	49(78)	51(27-76)
	♀	13(31)	42(31-59)	20(38)	46(19-67)	14(22)	49(19-76)
Opiáceos	♂	26(67)	40(18-61)	30(77)	44(12-87)	33(70)	43(22-73)
	♀	13(33)	52(36-80)	9(23)	46(17-81)	14(30)	48(26-58)
Metanfetamina	♂	10(83)	36(22-49)	3(60)	38(27-47)	7(47)	35(20-57)
	♀	2(17)	40(40)	2(40)	16(0-31)	8(53)	26(20-50)
MDMA	♂	6(75)	33(22-41)	2(67)	24(16-31)	4(40)	29(20-43)
	♀	2(25)	41(40-42)	1(33)	31(31)	6(60)	23(20-26)

(Comunicación 557)

## 558 POSITIVIDAD DE TÓXICOS EN ORINA DURANTE UN AÑO: ¿OBTENER DOS O MÁS POSITIVOS ES TAN POCO HABITUAL COMO PENSAMOS?

J. Torres Hernández, L. Navarro Casado, M.F. López Marín.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

**Introducción:** La determinación de tóxicos en orina es una petición frecuente del Servicio de Urgencias. Aunque pueden necesitar confirmación, los métodos inmunocromatográficos están muy extendidos por sencillez y rapidez.

Conocer la distribución de positividad en una población permite estimar cómo de atípico es un resultado inesperado, o cómo de habitual es obtener diversas combinaciones de positivos, una información útil de cara a la interpretación y validación de estas peticiones.

**Objetivos:** Estudiar el porcentaje de positividad de 12 drogas de (potencial) abuso en orina, en peticiones provenientes del Servicio de Urgencias, para conocer su prevalencia y las asociaciones de positivos más habituales.

**Metodología:** Se obtuvieron del SIL resultados anonimizados de 1190 peticiones de drogas de abuso procesadas durante 2022.

Se calculó el promedio de positividad droga a droga. Para las peticiones con 2 o más positivos se calculó la cantidad y porcentaje de peticiones positivas para cada pareja posible.

La mayor parte de los tests se corresponden a tests inmunocromatografía (BioRad). Tests equivalentes de otras compañías han sido usados de forma puntual cuando los habituales no se encontraban disponibles por cuestiones de stock.

Resultados más destacados: 528 (44,4%) peticiones fueron completamente negativas, las 662 restantes (55,6%) tuvieron al menos un resultado positivo.

Droga	Peticiones	Positivos	Prop. (%)	I.C. Prop. (%)
Benzodiazepinas	1190	466	39,2	36,4-42,0
Cocaína	1187	179	15,1	13,2-17,2
Cannabis	1190	156	13,1	11,3-15,2
Antidep. Tricicl.	1175	47	4,00	3,02-5,28
Opiáceos	1190	37	3,11	2,26-4,26
Metanfetamina	1175	18	1,53	0,97-2,41
Éxtasis	1176	17	1,45	0,90-2,30
Anfetamina	1189	11	0,93	0,52-1,65
Metadona	1174	18	0,51	0,23-1,11
Barbitúricos	1175	4	0,34	0,13-0,87
Fenciclidina	1174	3	0,26	0,09-0,75
Oxicodona	1158	2	0,17	0,05-0,63

214 (18.0 % del total) presentaron más de un positivo, siendo habitual la combinación de benzodiazepinas con una droga recreativa (128, 59,8% de las multipositivas): cocaína (82 peticiones, 38,3%), cannabis (62, 29,0%), metanfetamina(6, 2,8%), éxtasis(4, 1,9%), anfetamina(5, 2,3%) o fenciclidina (3, 1,4%). También destaca la asociación de cocaína con cannabis (54, 25,2 %). El 59,4% de los positivos en opiáceos presentaron positividad en benzodiazepinas, 43,2% en cocaína y 18,9% en cannabis.

Sólo en 3 peticiones con más de un positivo no participaron las benzodiazepinas, cocaína ni cannabis, siendo combinaciones de metanfetamina con opiáceos (1) o éxtasis(2).

**Conclusiones:** Aunque muchas peticiones son completamente negativas, existe una tasa importante de positividad. En muchos casos se trata de posibles controles terapéuticos de antidepresivos. No obstante, la tasa de positividad de cannabis y cocaína es importante, y similar entre sí.

Casi 1 de cada 5 peticiones presentan múltiples positivos, siendo frecuente la asociación de benzodiazepinas con un tóxico recreativo, aunque las asociaciones de cannabis con cocaína son moderadamente prevalentes. Las peticiones positivas para opiáceos presentan co-positividad con benzodiazepinas y cocaína con frecuencia y cannabis ocasionalmente.

La positividad en otras drogas recreativas es rara, quizás debido a una baja presencia en nuestra población (relativamente envejecida), sin descartar que al ser drogas de consumo preferente de población joven exista menor tendencia a acudir al Servicio de Urgencias.

559

### RESULTADOS FALSOS POSITIVOS EN EL SCREENING DE ANFETAMINAS. DETECCIÓN Y VALIDACIÓN MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE GASES - ESPECTROMETRÍA DE MASAS

J.J. Perales Afán, B. Founaud Placer, B. Forcen Lostao, E. Del Castillo Díez, E. Martínez Marzo, R. Tejel Puisac, A. Medrano Pardo, A. Ferrer Dufof.

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.*

**Introducción:** La detección de tóxicos en el laboratorio mediante inmunoanálisis es una práctica frecuente, ya que es un método rápido y de bajo coste, que permite realizar el *screening* sobre un gran volumen de muestras. Sin embargo, cuenta con la desventaja de ser técnicas semicuantitativas, que informan resultados cualitativamente en base a un punto de corte. Además, las reacciones cruzadas con otras sustancias pueden hacer que aparezcan falsos positivos y la ausencia de determinaciones puede hacer que otros tóxicos queden sin detectar. Por esta razón, es aconsejable realizar una revisión exhaustiva de los resultados, con el fin de evitar errores que puedan tener repercusiones médicas, sociales o legales en el paciente.

La confirmación de los resultados se realiza mediante la técnica combinada de cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS), que es el *gold standard* debido a su alta especificidad, permitiendo identificar exactamente las sustancias presentes en la muestra.

Una de las drogas de abuso que tienen una mayor tasa de falsos positivos son las anfetaminas, por lo que es especialmente recomendable su confirmación cuando es detectada en el laboratorio.

**Exposición del caso:** Se expone el caso de tres pacientes que acuden a urgencias por distintas patologías y a los que se solicita pruebas de detección de tóxicos por sospecha clínica.

**Caso 1:** Varón de 55 años que acude por alteración del comportamiento y desorientación, con historia de abuso de alcohol y otros tóxicos.

**Caso 2:** Varón de 66 años traído en UVI móvil por pérdida de consciencia en la vía pública. Acude en situación de parada respiratoria y se realiza intubación orotraqueal. Sospecha de consumo de alcohol.

**Caso 3:** Varón de 23 años traído en ambulancia por aparecer en la calle inconsciente y con restos de vómito. Llega hiporreactivo, sin control de esfínteres y en estado compatible con intoxicación sin especificar.

El *screening* de tóxicos se realizó en muestras de sangre y orina mediante un enzimoimmunoanálisis en un analizador Thermo Scientific™ CEDIA™, una técnica automatizada y semicuantitativa con alta sensibilidad. En los tres casos se obtuvieron valores en orina superiores al punto de corte para anfetaminas (500 ng/mL), además de alcohol los dos primeros (>0,15 g/L).

Siguiendo el protocolo del laboratorio se comprobó la presencia de anfetaminas en muestra de orina mediante GC/MS. En todos los casos se descartó la presencia del tóxico, detectándose además otras sustancias conocidas por presentar reactividad cruzada con anfetaminas y ser causantes de falsos positivos (Caso 1: Trazadona, Caso 2: Fenofibrato, Caso 3: Lidocaina). Por tanto, finalmente se negativizó la detección de anfetaminas en los tres pacientes.

**Discusión:** Las anfetaminas tienen una estructura sencilla que favorece la existencia de multitud de reacciones cruzadas con otras sustancias, por lo que su confirmación mediante métodos de referencia es habitual en la práctica clínica. En los casos presentados la detección de anfetaminas podría haber sido concordante con la clínica de los pacientes, pero gracias a su confirmación por el laboratorio pudo descartarse el abuso de esta sustancia.

#### Bibliografía:

- Giacobelli L, Battini V, Boscacci M, Carnovale C, Dell'Osso B. Psychotropic drugs cross-reactivity with amphetamines in a FAERS sample: an international pharmacovigilance study. *Eur Psychiatry*. 2022;65(Suppl 1):S344.
- Marin SJ, Doyle K, Chang A, Concheiro-Guisan M, Huestis MA, Johnson-Davis KL. One Hundred False-Positive Amphetamine Specimens Characterized by Liquid Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2016;40(1):37-42.

560

### SCREENING DE CANNABINOIDES SINTÉTICOS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE GASES Y CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN ACOPLADAS A ESPECTROMETRÍA DE MASAS

L. Mayor García<sup>1</sup>, B. Gallego Iglesias<sup>2</sup>, J. Hurtado De Mendoza García<sup>2</sup>, V. Cámara Hernández<sup>1</sup>, M.T. Llorente Ballesteros<sup>2</sup>, G. Pastor Lomo<sup>1</sup>, T. Pascual Durán<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Getafe, Getafe; <sup>2</sup>Hospital Militar Central Gómez Ulla, Madrid.

**Introducción:** En la actualidad se ha disparado el consumo y síntesis de nuevas sustancias psicoactivas, entre ellas destacan los cannabinoides sintéticos. El objetivo de estas sustancias sintéticas es potenciar el efecto de la droga, abaratar su producción y dificultar su detección. Las técnicas de detección empleadas para confirmar su presencia suelen ser cromatográficas.

#### Objetivos:

1. Screening de principios activos de una muestra de incautación.
2. Comparar GC-MS frente HRLC-MS en screening (complementación de técnicas).

3. Desarrollo de un método analítico de identificación por HRLC-MS.

**Material y Método:** Partimos de una muestra sólida de fragmentos de las sumidades floridas secas, se homogeniza una cantidad suficiente y representativa. Se pesa en una balanza de precisión y se añade 1mL de metanol y de hexano respectivamente. Se sónica, se centrifuga y se pasa el sobrenadante a un vial.

Se inyecta la muestra extraída con hexano en un cromatógrafo de gases marca Agilent (GC 8890) con analizador de triple cuadrupolo (7010B) y la separación se realiza en una columna VF 5ms.

La muestra extraída con metanol se inyecta tanto en el equipo GC/MS como en el equipo de HRLC-MS marca Thermo (Dionex UltiMate 3000 Series) con detector de masas con tecnología Orbitrap (Q Exactive), la separación cromatográfica se realiza en una columna de fase reversa C18-PFP (ACE).

**Resultados:** Analizamos los cromatogramas mediante GC/MS y comparamos los espectros generados en cada pico cromatográfico mediante un algoritmo matemático que contiene el software del equipo con los espectros guardados en la biblioteca NIST.

A tiempos de retención 41.8 y 40.2 minutos aparecen los compuestos AM-2201 y JWH-018, los cuales son cannabinoides sintéticos.

Se analizan también los resultados por HRLC-MS, el modo de trabajo utilizado para el screening es FS-dde (full scan - experiment data dependent) y se confirma la presencia de los dos compuestos determinados por GC/MS.

Además, se observa el mismo patrón de fragmentación en ambos casos, el ion 155,0500 m/z.

Al ser compuestos de reciente síntesis es posible que existan más compuestos de la misma familia que no estén contemplados en la lista de inclusión. Se decide trabajar en el modo de trabajo AIF (all ion fragmentation) y se observan 7 señales que a priori podrían ser compuestos presentes en la sustancia de incautación. Una vez elegidos los posibles candidatos en el modo FS se trabaja en modo PRM (Parallel Reaction Monitoring o MS/MS) para comprobar si son los precursores del ion 155,0500. Se obtienen 9 picos y mediante búsqueda bibliográfica por su relación masa/carga y presencia del ion 155,0500 se concluye que **AM-2201, JWH-018, JWH-015, JWH-022, JWH-073 y JWH-016** son cannabinoides sintéticos de la familia de los naftolilindoles que podrían estar presentes.

**Conclusiones:** El compuesto mayoritario es el AM-2201, se garantiza su presencia gracias a la trazabilidad que permite el disponer de patrones/MR de dicho compuesto.

Queda pendiente confirmar la presencia del resto de compuestos con estándares y continuar con el análisis detallado del resto de picos de fragmentación ya que podríamos detectar otros cannabinoides sintéticos cuyo ion precursor no fuese el 155,0500.

#### Bibliografía:

- Emerson B, Durham B, Gidden J, Lay JO Jr. Gas chromatography-mass spectrometry of JWH-018 metabolites in urine samples with direct comparison to analytical standards. *Forensic Sci Int.* 2013 Jun 10;229(1-3):1-6. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.03.006. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23683902; PMCID: PMC3660966.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Synthetic cannabinoids in herbal products*, Vienna, 2011: 5.

3. Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados : Manual para uso de los laboratorios nacionales de análisis de drogas / UNODC. Nueva York : Naciones Unidas, 2014.

#### 561

#### SOSPECHA DE DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA

M. Cárcel Pérez, X. Gabaldó Barrios, M.F. Font Pico, J. Sánchez Cortés, B. Canivell Movilla, J.P. Sánchez Marín, M. Juanpere Aixalà, X. Navarro Segarra.

*Hospital Universitari Sant Joan, Reus.*

**Introducción:** La pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa (BChE) es un enzima que participa en la hidrólisis de ésteres de colina presentes en relajantes musculares como la succinilcolina. El déficit de BChE es un trastorno multifactorial que puede causar una prolongación de la parálisis tras la administración de succinilcolina. La forma hereditaria se transmite de forma autosómica recesiva, afecta de 1-9/100.000 individuos y está asociada a mutaciones en el gen BCHE situado en el cromosoma 3. También se pueden encontrar déficits adquiridos de BChE en pacientes con edad avanzada, embarazo, enfermedad renal, cardiovascular o hepática.

**Exposición del caso:** Paciente masculino de 65 años diagnosticado de neoplasia de laringe que es sometido a cirugía de cordectomía vocal. Se realiza la inducción anestésica con fentanilo, propofol y succinilcolina.

La cirugía transcurre sin incidencias. Una hora después, se observa que el paciente no muestra respuesta neuromuscular y es sometido a ventilación mecánica controlada. A las 2 horas, recupera la respuesta neuromuscular y se extuba al paciente sin incidencias.

**Pruebas de laboratorio:** El servicio de anestesia sospecha de déficit de pseudocolinesterasa y realiza interconsulta al laboratorio para determinar qué pruebas son necesarias para el diagnóstico, recomendándose las siguientes:

- Actividad de pseudocolinesterasa: ensayo enzimático colorimétrico que permite conocer el nivel de actividad enzimática.
- Número de dibucaína: porcentaje de enzima inhibida en presencia de dibucaína. Permite detectar el origen genético del déficit, ya que el enzima mutado no es inhibido.

Los resultados para el paciente fueron los siguientes:

- Actividad de pseudocolinesterasa (BA400, Biosystems): 3332 U/l (IR:5100-11700 U/l)
- Número de dibucaína (BA400, Biosystems): 33% (Homocigotos normales (>75%), heterocigotos (35-75%), homocigotos mutados (< 35%).

Los resultados nos confirman la presencia de déficit de pseudocolinesterasa genético.

**Discusión:** La succinilcolina es un agente bloqueador neuromuscular despolarizante de acción rápida y corta duración. Se utiliza en procedimientos quirúrgicos para ayudar durante la intubación endotraqueal. La función muscular se recupera cuando la succinilcolina es hidrolizada por la BChE en el torrente sanguíneo. No obstante, en

algunas ocasiones puede existir un bloqueo extendido por déficits de BChE.

Las pruebas "gold standard" para el diagnóstico del déficit de BchE son la actividad enzimática y el número de dibucaína en suero del paciente. Ambas son suficientes para demostrar el déficit y determinar si puede ser de causa genética o adquirida, aunque no permite distinguir el genotipo. Para ello sería necesario realizar estudios genéticos e identificar la variante causante del déficit.

En el paciente del caso se confirma la sospecha de déficit de pseudocolinesterasa y por lo tanto se recomienda evitar el uso de succinilcolina en intervenciones posteriores. Además, se aconseja realizar estudio genético del paciente y de sus familiares.

Aunque el déficit de BchE puede causar graves problemas, dada su infrecuencia no se recomienda realizar un cribado en la población general, solo cuando existan antecedentes que lo sugieran.

Este caso nos muestra que la colaboración entre laboratorio y servicio de anestesia es importante para detectar los posibles casos de déficits de pseudocolinesterasa y así evitar complicaciones tanto en el paciente como potencialmente en los familiares.

#### Bibliografía:

1. Soliday FK et al. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J.* 2010 Aug;78(4):313-20.
2. Cornelius BW et al. Pseudocholinesterase Deficiency Considerations: A Case Study. *Anesth Prog.* 2020 Sep 1;67(3):177-184.
3. Andersson ML et al. Butyrylcholinesterase deficiency and its clinical importance in anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia.* 2019 Apr;74(4):518-528.

562

## USO DEL GAP OSMOLAL PARA ORIENTAR EL DIAGNÓSTICO DE ACIDOSIS METABÓLICA POR INTOXICACIÓN POR METANOL

J. Cabanes Madrid<sup>1</sup>, R.V. Melgares De Aguilar Marco<sup>1</sup>, B. Luis Sánchez<sup>2</sup>, M. Ibáñez Vizcaíno<sup>1</sup>, M. Menchén Sánchez-Rey<sup>1</sup>, M.I. García Pastor<sup>1</sup>, A. González Quintana<sup>1</sup>, I. Liria González<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

**Introducción:** La acidosis metabólica es un trastorno del equilibrio ácido-base en el que se produce una reducción del pH sanguíneo debido a que la acumulación de hidrogeniones supera la capacidad tamponadora del organismo o bien por una excesiva pérdida de bicarbonato. Una de las causas de este fenómeno es el aporte externo de ácidos, como ocurre en la intoxicación por alcoholes como el metanol, lo cual se refleja con una elevación del parámetro GAP osmolal.

Existen 2 tipos de osmolalidad sérica, la medida y la calculada. La primera es la que se determina directamente. Por otro lado, la calculada es aquella que se estima a partir de la medición de las concentraciones de las principales moléculas endógenas osmóticamente activas, que son el sodio (Na<sup>+</sup>), la glucosa y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) según la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolalidad calculada} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{Glucosa}/18 + \text{BUN}/2,8$$

Finalmente, el GAP osmolal es la diferencia entre la

osmolalidad medida y la calculada. Por tanto, el valor resultante es el reflejo de aquellas sustancias exógenas osmóticamente activas no incluidas en la fórmula de la osmolalidad calculada.

**Exposición del caso: Datos clínicos:** Varón de 49 años acude a Urgencias por presentar una marcada agitación psicomotriz, una importante disminución de la agudeza visual, náuseas y un importante dolor epigástrico. Como antecedentes de interés destaca hábito alcohólico.

**Datos de laboratorio:** A su llegada al hospital se remite al laboratorio una muestra de orina, una gasometría venosa y otra muestra de sangre para la determinación de pruebas bioquímicas en plasma. Entre los resultados, destaca:

1. Tóxicos en orina: negativo.
2. pH: <7.0 (VN: 7.32-7.43)
3. Bicarbonato: indetectable (VN: 21-28mmol/L).
4. pCO<sub>2</sub>: 38 mmHg (VN: 35-48mmHg).
5. Etanol: indetectable.
6. Salicilato: indetectable.

Ante una acidosis metabólica, pero con niveles de salicilato y etanol no detectables, se sospecha de una intoxicación por metanol, con lo que se decide ampliar la osmolalidad en plasma y así poder calcular también el GAP osmolal. Los resultados fueron:

1. Osmolalidad sérica medida: 359 mOsm/kg (VN: 280-295 mOsm/kg).
2. Osmolalidad sérica calculada: 312 mOsm/kg (VN: 280-295 mOsm/kg).
3. GAP Osmolal: 47 mOsm/kg (VN: <10 mOsm/kg).

**Evolución:** El GAP osmolal elevado permitió orientar el diagnóstico a una acidosis metabólica grave por alta sospecha de intoxicación por metanol. Tras el inicio del tratamiento, basado principalmente en aportes de bicarbonato y etanol por vía intravenosa, se consiguió una mejoría analítica y clínica hasta alcanzar finalmente la resolución del cuadro. Posteriormente los resultados de un laboratorio externo confirmaron los niveles elevados de metanol en sangre.

**Discusión:** Aparte del etanol, existen otros alcoholes tóxicos como el metanol cuyo consumo continúa siendo un problema de salud pública, pero la determinación de sus niveles no es una prueba disponible en muchos laboratorios. Sin embargo, en el contexto de intoxicaciones de este tipo, el diagnóstico precoz es clave para el pronóstico del paciente. Por ello, es importante tener incluido en el laboratorio de Urgencias pruebas como la determinación de la osmolalidad y por tanto del GAP osmolal que permitan orientar el diagnóstico y poder así actuar de forma temprana.

#### Bibliografía:

- Lynd L, Richardson K, et al. An evaluation of the osmole gap as a screening test for toxic alcohol poisoning. *BMC Emergency Medicine*, 8 (5), 2008.
- Krasowski, M. D, Wilcoxon R. M, Miron J. A retrospective analysis of glicol and toxic alcohol ingestion: utility of anion and osmolal gaps. *BMC Clinical Pathology*, 12(1), 2012.
- Liamis G, et al. Serum osmolal gap in clinical practice: usefulness and limitations. *Postgraduate Medicina*. 129(4), 2017, 456-459.

## FUNCIÓN RENAL Y GASTROINTESTINAL

563

### ¿APORTA LA MEDICIÓN DE CISTATINA C EN LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO HOSPITALARIO?

R.J. García Martínez, A.R. Guerra Ruiz, S. Torres Robledillo, N.H. Cahuana Santamaria, F. Pons Vidal.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** La evaluación de la función renal es importante en el manejo de una amplia gama de condiciones sanitarias. La tasa de filtración glomerular (TFG), su mejor indicador global, puede medirse mediante la depuración de marcadores exógenos o endógenos, o estimarse utilizando los niveles séricos de marcadores de filtración endógenos. La creatinina es el marcador endógeno más utilizado pero dado que sus niveles pueden verse afectados por algunos determinantes no renales, como la dieta, la masa muscular o la emaciación, se han propuesto otros marcadores como la cistatina C para estimar la TFG. La cistatina C no se usa ampliamente en la clínica debido al mayor costo de la prueba y a la falta de evidencia clara que muestre mejoras significativas en comparación con las fórmulas de filtrado glomerular basadas en creatinina.

**Objetivos:** Nuestro objetivo es aportar evidencia sobre la comparación de creatinina y cistatina C en la estimación de la TFG en pacientes que se encuentran en seguimiento hospitalario.

**Materiales y métodos:** La TFG de 117 pacientes en seguimiento hospitalario se estimó mediante las fórmulas CKD-epi (FG-crea) y Cistatina C (FG-CysC). Los resultados se compararon con el aclaramiento de creatinina (ACr) como método "gold estándar". La comparación de métodos se realizó mediante Passing-Bablok y Bland-Altman utilizando el MedCalc® software. Para la comparación de las categorías de filtrado según la guía KDIGO 2021 utilizamos el test de chi cuadrado (Chi2) con el mismo software.

**Resultados:** Los pacientes tuvieron una edad media de 67.67 [27-90] y presentaban una TFG media (ACr) de 51.1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [6-142], FG-crea 54,4 [7-140] y FG-CysC 54.4 [7-129]. Ambas fórmulas de estimación de FG tuvieron un desempeño similar al compararse entre sí, la regresión de Passing-Bablok fue  $y = 2,5 + 1,08x$ , siendo el intervalo de confianza (IC) (95 %) de la ordenada fue [-1.26-6.50] y de la pendiente [1.00-1.19], además, el IC (95 %) de la gráfica de Bland-Altman fue [-18,8-35,5].

El coeficiente de correlación de Pearson entre los procedimientos de medida (FG-crea y FG-CysC) fue buena ( $r = 0.9$ ) pero muestra una selectividad distinta ( $r < 0.975$ ). A la hora de categorizar el FG en categorías de riesgo (G1, G2, G3a, G3b, G4 y G5), recomendadas por la guía clínica KDIGO, las categorías predichas por el FG-CysC correlacionaron mejor (Chi2=0,80) con la clasificación resultante de la medición del ACr (método de referencia) respecto al FG-crea (Chi2=0.72),  $p < 0.05$ ; particularmente en las categorías G3a y superiores (FG<60) vemos una tendencia a la sobreestimación del filtrado.

**Conclusión:** La estimación de la TFG mediante creatinina sérica es correcta. Sin embargo, su precisión

es inferior a la estimación de la TFG a partir de la cistatina sérica cuando se trata de categorizar a los pacientes según las categorías de riesgo KDIGO, con tendencia a subestimar el riesgo. Esto puede dar lugar a tomar decisiones erróneas sobre el tratamiento y realizar un seguimiento deficiente de la evolución del paciente.

#### **Bibliografía:**

- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Nov;4(11):1832-43.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2012;2:337-414.

564

### ¿ES ÚTIL NEPHROHECK® PARA LA CATEGORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DEL INJERTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS?

R.J. García Martínez, S. Torres Robledillo, M.C. Huertas Marín, T. Dierssen Sotos, A. González Castro, E. Rodrigo Calabria, J.C. Ruiz San Millan, M. Ortiz Lasa.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** Recientemente, se han identificado y han sido validados por la FDA ((Food and Drugs Administration) dos biomarcadores proteicos urinarios, marcadores de la detención del ciclo celular G1, el inhibidor del tejido urinario de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2) y el factor de crecimiento similar a la insulina-7 (IGFBP-7) para predecir el desarrollo de lesión renal aguda. La prueba Nephrocheck® analiza la puntuación de AKI® ( $AKI^{\circ} = ([TIMP-2] \times [IGFBP-7]) / 1000; [(ng/mL)^2 / 1000]$ ) con el analizador Astute140®. Esta prueba determina el riesgo de desarrollar un fracaso renal agudo en las primeras 12-24 horas de ingreso. Sin embargo, se desconoce si estos dos biomarcadores podrían predecir el desarrollo de la función retardada del injerto (FRI) después del trasplante de riñón (TR).

**Objetivo:** Validar el uso de estos biomarcadores en la predicción de desarrollo de FRI en el TR.

**Material y métodos:** Se analiza la muestra de orina de 30 pacientes ingresados en la UCI en el postoperatorio inmediato de TR mediante la prueba Nephrocheck®. Las variables recogidas fueron del tipo demográficas, comorbilidades, aspectos quirúrgicos y clínicos, así como la presencia de FRI determinada como la necesidad de diálisis dentro de los primeros 7 días tras el TR. Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte, y una estadística comparativa, empleándose los test estadísticos oportunos según la comparación de variables. Se comprobó que los parámetros eran paramétricos mediante el test de Shapiro-Wilk. Comparamos las medidas del tiempo de ingreso hospitalario y la puntuación Nephrocheck® con el FRI usando la estadística descriptiva y mediante el test de la prueba t para dos muestras independientes. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® Statistics (IBM®) versión 20.

**Resultados:** El 58 % de los pacientes reclutados eran varones y el resto mujeres con una edad media de 56.3 años (DE  $\pm$  2.72). La estancia media en UCI fue de 1.79 días (DE  $\pm$  0.25) y días de ingreso total de 26.27 (DE



$\pm 2.94$ ). En cuanto a las comorbilidades, el 96,7% eran hipertensos (HTA), el 63,3% presentaba dislipemia, el 40,0% era diabético, el 10,0% era obeso, 16,7% con insuficiencia cardíaca y un 10,0% presentaba fibrilación auricular y tratamiento anticoagulante. La causa más frecuente de TR fue glomerulonefritis hasta en un 30,0%, seguida de diabetes mellitus en un 23,3%, poliquistosis en un 13,3%, 10,0% de HTA y el resto debido a otras causas. La procedencia del órgano en el 100% de los casos fue de injerto de cadáver con una edad media de 53.48 (DE  $\pm 2.32$ ). En el análisis de la relación del Nephrocheck® como herramienta predictiva del FRI ( $p=0.19$ ) no encontramos diferencias significativas, pero sí que estos pacientes ingresaban más tiempo en UCI ( $p=0.03$ ).

**Conclusiones:** Existen estudios que han publicado el uso de Nephrocheck® como predictor de FRI. En nuestro estudio no existe una relación significativa ( $p=0.19$ ) en la relación del Nephrocheck® con respecto a los datos de FRI, aunque es cierto que esto puede ser debido al número reducido de pacientes participantes.

#### Bibliografía:

- Federico Nalesso. Evaluating Nephrocheck® as a Predictive Tool for Acute Kidney Injury. L. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020; 13: 85–96.

## 565

### ACIDIFICACIÓN DE ORINA DE 24 HORAS PARA LA DETERMINACIÓN DE CALCIO, MAGNESIO Y FÓSFORO: ¿ES REALMENTE NECESARIA?

A. Martínez Cerezuela, J. Santes García, Ó. Fuster Lluch, V. Tadeo Garisto, L. García Ruiz, M. Villagrasa Cantón, M.C. Olmeda Herreros, M.C. Aguado Codina.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción:** La cuantificación de calcio, magnesio y fósforo en orina de 24 horas es importante para el estudio de pacientes con litiasis renal. Estos analitos pueden precipitar en condiciones alcalinas dando lugar a una infraestimación de sus concentraciones. Por este motivo, algunos autores recomiendan realizar su determinación en muestras de orina acidificadas.

**Objetivos:** Estudiar si la acidificación de las muestras de orina de 24 horas es necesaria para la cuantificación de calcio, magnesio y fósforo en pacientes con litiasis renal.

**Material y método:** Se recogieron muestras de orina de 24 horas de 53 pacientes procedentes de estudio metabólico de litiasis. Se separaron dos alícuotas de 10 mL de cada paciente, una no tratada y otra acidificada con 125  $\mu$ L de HCl 6N. Se cuantificaron calcio, magnesio y fósforo en ambas alícuotas en el analizador Alinity c (Abbott®). Las concentraciones en muestras acidificadas se corrigieron multiplicando por el factor de dilución 1,0125. Se compararon las concentraciones mediante regresión de Passing-Bablok y análisis de Bland-Altman, tomando como *gold standard* las determinaciones en orina acidificada. Para evaluar la relevancia clínica de las posibles diferencias, se compararon las diferencias medias con las especificaciones de calidad óptimas para el error total: calcio, 15,51%; magnesio, 22,51%; fósforo, 11,04%. Se consideraron clínicamente significativas si superaban dichas especificaciones. El análisis estadístico se realizó con el software R Studio (versión 4.2.2).

**Resultados:** Para las concentraciones de calcio y fósforo,

no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Para las concentraciones de magnesio, el análisis de Bland-Altman revela una diferencia estadísticamente significativa entre ambas condiciones preanalíticas, y la regresión de Passing-Bablok muestra un error sistemático de tipo proporcional. El error medio para la determinación de magnesio en muestras no tratadas con ácido es del 5,03% (IC95%: 4,50 – 5,56%). Al no superarse la especificación de calidad establecida, el error detectado en la determinación de magnesio no se considera clínicamente relevante.

	Passing-Bablok			Bland-Altman
	R	Pendiente (IC95%)	Intercepción (IC95%)	Diferencia media (Límites de concordancia)
Calcio	0,998	1,005 (0,988–1,018)	0,100 (-0,030–0,290)	0,077 (-0,069–0,222)
Magnesio	0,999	0,957 (0,946–0,968)*	-0,023 (-0,077–0,038)	-0,337 (-0,397–0,277)*
Fósforo	0,999	1,002 (0,988–1,015)	-0,250 (-0,950–0,490)	0,014 (-0,365–0,393)

**Conclusiones:** La recogida de muestras orina con ácido tiene inconvenientes importantes, incluyendo el riesgo para el paciente y la imposibilidad de determinar otros analitos en estas condiciones. Este estudio muestra que las concentraciones de calcio y fósforo son comparables en muestras tratadas y no tratadas con ácido, mientras que las concentraciones de magnesio se infraestiman de forma significativa en muestras no tratadas. El error cometido en la determinación de magnesio en estas condiciones no es relevante clínicamente, ya que no excede las especificaciones de calidad óptimas para el error total. Teniendo en cuenta todo ello, concluimos que no es necesaria la acidificación de las muestras de orina de 24 horas para la determinación de calcio, magnesio y fósforo.

#### Bibliografía:

- Šálek T, Musil P, Pšenčík M, Palička V. Post-collection acidification of spot urine sample is not needed before measurement of electrolytes. Biochem Med. 32(2), 2022: 020702.
- Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 5ª ed. Filadelfia (EEUU): WB Saunders; 2001.
- Comisión de Calidad Analítica de la SEQC. Base de datos de variación biológica. Anexo I. 2020.

## 566

### ACLARAMIENTO COMBINADO DE UREA Y CREATININA COMO MEDIDA DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA

L. Morell Jurado, M. Torres Fernández, M. Fernández-Rufete Lozoya, M. De Juan Asperilla.

Complejo Hospitalario, Toledo.

**Introducción:** El mejor indicador para evaluar la función renal global del riñón es mediante la tasa de filtrado glomerular (TFG). Existen enfoques diferentes para realizar la medida de esta. El aclaramiento de inulina se considera el *gold standard* para evaluarla, sin embargo, es el

aclaramiento de creatinina el método más utilizado para su cálculo. La creatinina es filtrada libremente por el glomérulo, y por ello es considerada como un buen estimador de la función renal. No obstante, existe una pequeña secreción tubular, que podría sobreestimar la TFG. Este fenómeno se hace más importante en casos de insuficiencia renal avanzada (IRA). En estos casos, se recomienda calcular la TFG mediante el aclaramiento medio de urea y creatinina. La urea en pacientes con IRA tiene menor reabsorción tubular que en un paciente con función renal conservada, todo lo contrario a lo que ocurre con la creatinina, que aumenta su secreción tubular. Por tanto, haciendo la media de ambos aclaramientos, los efectos se compensarán.

**Objetivo:** Comprobar la concordancia del aclaramiento de creatinina y el aclaramiento medio de urea y creatinina a la hora de clasificar la TFG en pacientes con IRA y cómo se compensa el efecto de secreción tubular de creatinina con el aclaramiento combinado.

**Material y métodos:** Se ha seleccionado un grupo de 100 pacientes con IRA, clasificados en estadio 4-5 de la enfermedad.

Se han recopilado datos de aclaramiento de creatinina de este grupo, se ha calculado el aclaramiento de urea y finalmente se obtiene el aclaramiento medio de urea y creatinina:

$$\frac{\text{Aclaramiento Urea} + \text{Aclaramiento Creatinina}}{2}$$

Finalmente, se ha comparado la TFG (mL/min) resultante por ambos métodos, y se ha estudiado el grado de concordancia a partir del índice kappa.

Clasificación de la TFG:

TFG (mL/min)	Descripción
30-44	Moderadamente disminuida
15-29	Gravemente disminuida
<15	Fallo renal

**Resultados:**

Pacientes IRA Estadio 4-5			Aclaramiento de Creatinina		
Índice kappa: 0.511			Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)		
			Fallo renal	Gravemente disminuida	Moderadamente disminuida
Promedio de Aclaramiento de Urea y Creatinina	Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)	Fallo renal	46	23	0
		Gravemente disminuida	0	21	6
		Moderadamente disminuida	1	0	3

**Conclusiones:** La clasificación de los datos presenta una concordancia moderada, con un valor kappa de 0.511. Según los valores de la tabla anterior, 29 pacientes obtuvieron una clasificación diferente de TFG por ambos métodos. En 28 de estos 29 casos, el aclaramiento de creatinina sobreestimó el valor de la TFG, clasificándola en un punto menos grave de la enfermedad.

A partir de estos datos, podemos confirmar que si nos basamos únicamente en el uso del aclaramiento de creatinina como medida de la función renal en casos de IRA, nos puede hacer creer que el paciente se encuentra en un estadio de la enfermedad menos avanzado del real, con todo lo que ello conlleva. Por ello, el uso del promedio de ambos aclaramientos, puede aportar información adicional, y ayuda a diferenciar aquellos casos más graves.

**Bibliografía:**

- M. Heras. Concordancia entre el aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD y CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en personas de 69 años o más, 32: 13-16, 2010.
- I. Castaño. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de orina, NefroPlus, 2: 1-62, 2009.

567

### ANÁLISIS CIRCADIANO POBLACIONAL DE CREATININA EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS. ESTUDIO MULTIANUAL

M.C. Lorenzo-Lozano<sup>1</sup>, A.L. Blazquez -Manzanera<sup>2</sup>, D. Melguizo-Melguizo<sup>3</sup>, P. Fuentes-Bullejos<sup>4</sup>, A. Lopez-Martos<sup>1</sup>, J. Torres-Hernández<sup>5</sup>, E. De Rafael González<sup>1</sup>, B. Elorza Barroeta<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Toledo, Toledo; <sup>2</sup>Hospital General de Villarrobledo, Villarrobledo; <sup>3</sup>Hospital Santa Bárbara, Puertollano; <sup>4</sup>Clinica Universitaria de Navarra, Madrid; <sup>5</sup>Hospital General Universitario de Albacete, Albacete; <sup>6</sup>Facultad de Farmacia - UCM, Madrid.

**Introducción:** La presencia de ritmos circadianos y su influencia en la salud es estudiada por la Cronobiología. En Medicina de Laboratorio, estos ritmos aparecen a nivel individual y poblacional. Estos últimos han sido recientemente descritos por primera vez en la literatura científica en el caso del CKD-EPI con valores más elevados al inicio de la fase de actividad.

**Objetivos:** Analizar la presencia de ritmo circadiano poblacional de la creatinina (CREA), tanto en hombres(h) como en mujeres(m) durante los años 2016 a 2018 y compararlo con el descrito en la bibliografía para el individuo.

**Material y Método:** Se utilizaron 127712 y 94614 registros (h y m, respectivamente) de creatinina sérica de analíticas urgentes de pacientes entre 18 y 85 años.

Se excluyeron los valores críticos (>7.5 mg/dL). La exportación de los resultados, edad, sexo y hora de extracción sanguínea fue a través del sistema informático de laboratorio MODULAB®. Las muestras se procesaron en el analizador Vitros 5600 mediante la tecnología de química seca. Se ordenaron los datos según la hora de extracción de las muestras y se agruparon en frecuencias de 60 minutos, calculándose el valor promedio para cada intervalo. El análisis estadístico para evaluar la presencia de ritmo circadiano fue por el método cosinor (Ritme®) y por métodos no paramétricos (Excel). Los índices no paramétricos fueron L10 (valor promedio de los valores menores durante 10 horas consecutivas) y su fase temporal TL10, y M5 (valor promedio de los valores más elevados durante 5 horas consecutivas) y su fase temporal TL5.

**Resultados:** Los valores estudiados no se ajustaron en todos los años a una función coseno ( $p > 0.05$ ). Los índices no paramétricos pusieron de manifiesto la existencia de un claro ritmo biológico similar en los tres años estudiados y para cada sexo. TM5 y TL10 distan alrededor de 12 horas en cada año y grupo poblacional. La amplitud media en mg/dL encontrada fue 0.07 (mujeres) y 0.11 (hombres). Las fases temporales encontradas se representan en la siguiente tabla:

	2018		2017		2016	
	CREAm	CREAh	CREAm	CREAh	CREAm	CREAh
TM5	21:00	21:00	19:00	21:00	21:00	20:00
TL10	7:00	8:00	8:00	7:00	7:00	9:00

**Conclusión:** Aunque el ajuste al método cosinor no fue estadísticamente significativo, en el análisis no paramétrico las fases temporales son similares todos los años y son similares a las del ritmo circadiano de creatinina en el individuo. Además, los valores bajos de creatinina coinciden con la franja horaria en la que se encuentran los valores más elevados en el ritmo circadiano poblacional del filtrado glomerular estimado CKD-EPI, como ha descrito nuestro grupo. Esta concordancia fisiológica también ha sido estudiada en el individuo.

Este trabajo vuelve a corroborar la utilidad de los análisis de nuestro grupo. Se abre un reto para analizar la importante repercusión clínica de estos trabajos. Los análisis de ritmos circadianos poblacionales permiten investigar la variación intradía en Medicina de Laboratorio y conocer su impacto fisiológico en función de otras variables relacionadas con la Cronobiología.

#### Bibliografía:

- Lorenzo-Lozano MC, Blázquez-Manzanera AL. How kidney clock works: circadian pattern of eGFR based on a population data group. *J Physiol Biochem*. 2023 Feb 18. doi: 10.1007/s13105-023-00948-2.
- Hilderink JM. Biological Variation of Creatinine, Cystatin C, and eGFR over 24 Hours. *Clin Chem*. 2018 May;64(5):851-860. doi: 10.1373/clinchem.2017.282517.
- Johnston JG. Circadian regulation of renal function. *Free Radic Biol Med*. 2018 May 1;119:93-107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.018.

568

## ANÁLISIS CRONOBIOLOGICO DE LA RESPUESTA DE UREA POST DIÁLISIS

M.C. Lorenzo-Lozano<sup>1</sup>, A.L. Blázquez-Manzanera<sup>2</sup>, P. Fuentes-Bullejos<sup>3</sup>, A. López-Martos<sup>1</sup>, J. Torres Hernandez<sup>4</sup>, E. De Rafael González<sup>1</sup>, B. Elorza Barroeta<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Toledo, Toledo; <sup>2</sup>Hospital General Villarrobledo, Villarrobledo; <sup>3</sup>Clinica Universidad de Navarra, Madrid; <sup>4</sup>Hospital General Universitario Albacete, Albacete; <sup>5</sup>Facultad de Farmacia UCM, Madrid.

**Introducción:** La presencia de ritmo circadiano en la función renal ha sido descrita en los últimos años a nivel individual y poblacional utilizando diferentes biomarcadores (1). Este ritmo circadiano, presente en individuos sanos, se altera en función de la edad y la presencia de enfermedad

renal. En algunas investigaciones no se encuentran diferencias significativas en la concentración de urea y creatinina a lo largo del día en pacientes con enfermedad renal crónica, en otras patologías renales se observa una alteración de este ritmo (2). Los tratamientos orientados a mejorar la función renal han demostrado que se recupera la presencia del ritmo circadiano en el caso de la tasa de filtrado glomerular (3).

**Objetivos:** Estudiar la respuesta post diálisis, en función de la hora del día, con relación al porcentaje de descenso en la determinación de urea tras tratamiento.

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo observacional. Se recogieron los datos de urea pre y post diálisis de 1946 solicitudes analíticas de pacientes en tratamiento de hemodiálisis en nuestro centro, procesadas durante los años 2019 y 2020. Las edades de los pacientes incluidos en el estudio fueron en el rango de 18 a 90 años. Para llevar a cabo este estudio se agruparon los registros obtenidos en dos diferentes franjas horarias en función de la hora en que se sometían al tratamiento. El grupo M (mañana) abarcó las analíticas realizadas entre las 8.00 y 14.00 horas y el grupo T (tarde) incluía las analíticas de pacientes dializados entre las 14.00 y las 20.00 horas del día.

Las muestras se procesaron en el analizador Vitros 5600® mediante la tecnología de química seca. La exportación de los resultados, edad, sexo y hora de extracción sanguínea fue a través del sistema informático de laboratorio MODULAB®. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS v.17. Se empleó para la comparación entre grupos el test t-student.

**Resultados:** La distribución de la población estudiada fue: grupo M:1572 individuos (1014 hombres) vs 374 pacientes (206 hombres) en el grupo T.

Los datos de comparación entre grupos se recogen en la tabla:

Variable	Mañana(Media-SD)	Tarde(Media-SD)	Valor-p
Edad(años)	68.72 (14.04)	70.40 (12.81)	0.035
UreaPre(mg/dL)	116.81 (31.89)	115.91 (32.24)	0.626
UreaPost(mg/dL)	29.77 (14.33)	26.56 (11.41)	<0.001
%DescensoUrea	24.87 (8.07)	22.63 (6.58)	<0.001

**Conclusión:** Los resultados correspondientes a la concentración de urea basal no presentan diferencias significativas entre grupos siendo concordante con la bibliografía estudiada (2). Mientras que tras el tratamiento de hemodiálisis existen diferencias entre ambos grupos en la concentración de urea post-diálisis y el porcentaje de descenso de urea. A pesar de las limitaciones del estudio, se observa un mayor rendimiento de la terapia de hemodiálisis en el horario de mañana según los resultados obtenidos. Este trabajo corrobora la importante repercusión clínica que tiene aplicar conceptos de cronobiología en la práctica asistencial en beneficio de la salud y calidad de vida del paciente. Investigar la variación intradía en Medicina de Laboratorio y conocer su impacto fisiopatológico es una herramienta por incorporar en el Laboratorio Clínico.

#### Bibliografía:

- Lorenzo-Lozano MC, Blázquez-Manzanera AL. How kidney clock works: circadian pattern of eGFR based on a population data group. *J Physiol Biochem*. 2023. doi: 10.1007/s13105-023-00948-2. Epub ahead of print.
- Shah Sunil, K. Variation of serum urea and creatinine

levels in CKD patients in early morning and afternoon samples. *Biochemistry*. 2014; 3 (11).

- Buijsen JG. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in patients after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(9):1330-3.

569

### ANÁLISIS DE CÁLCULO DE COLESTEROL EXTRAÍDO DE FÍSTULA CUTÁNEA: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. García Carro, N. Padilla Apuntate, C. .G. Puerto Cabeza, S. García Castañón.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Introducción:** La litiasis es una enfermedad crónica caracterizada por la formación de cálculos a nivel urinario (litiasis renal) o conductos y vesícula biliar (colecistitis). Los cálculos de colesterol más frecuentes son debidos a su acumulación en la bilis, lo que se conoce como colelitiasis, cuyos factores de riesgo son el sobrepeso, sexo femenino y edad mayor a 40 años. El colesterol también se puede depositar con menor incidencia a nivel renal, cutáneo, muscular, nervioso o digestivo. Ante la presencia de cálculos biliares persistentes el procedimiento quirúrgico de elección es la colecistectomía laparoscópica, que conlleva una serie de complicaciones entre las que destacan la formación de abscesos perirrenales o subhepáticos que fistulizan en otros órganos, y derrame de la bilis con formación de cálculos en la cavidad peritoneal que originan fistulas peritoneo cutáneas.

**Exposición del caso:** Paciente mujer de 83 años con antecedentes médicos de Diabetes Mellitus, dislipemia (en tratamiento con valores de colesterol en torno a 240 mg/dl) e hipertensión y antecedentes quirúrgicos de colecistectomía por empiema vesicular.

Acude a urgencias por supuración en lesión hipodérmica subdérmica en la región lumbar derecha de probable origen inflamatorio, infeccioso o absceso perirrenal, con ausencia de fiebre y dolor. Bazo, vía biliar, páncreas y glándulas suprarrenales sin alteraciones. Se observa drenaje purulento negruzco de colección lumbar. Por presión en la zona se extrae cálculo de la fístula y se envía a analizar.

Llega al laboratorio cálculo de procedencia no definida, único, y de aspecto irregular. Peso 112 mg y medidas 9x5x4 mm. Tras estudio macroscópico con lupa binocular se percibe una estructura desorganizada de color externo amarillo y núcleo marrón oscuro. Impresión al corte: blando y pegajoso. Para determinar su composición se tritura una parte para estudio espectrofotométrico infrarrojo donde se obtienen numerosas bandas de flexión entre las que destacan: 3400, 3000-2800, 1050-1000 cm<sup>-1</sup>. Dichas bandas son compatibles con una composición de Colesterol. Al microscopio óptico con luz polarizada se observan cristales de colesterol. Todo ello permite concluir que se trata de un cálculo de colesterol de origen fistular cutáneo.

**Discusión:** La recepción en el laboratorio de cálculos de procedencia diferente a la renal no es frecuente. Además, la composición de estos cálculos varía de las encontradas con mayor frecuencia en litiasis renales (oxalato cálcico, ácido úrico y fosfatos).

De manera atípica, como en el caso presentado, se analizan depósitos de cálculos biliares fistulizados tras colecistectomía laparoscópica. Esta intervención médica

pese a ser de elección por su menor invasividad y ventajas postoperatorias puede conllevar, eventualmente, una serie de complicaciones entre las que se encuentra la apertura accidental de la vesícula, generando la posible salida de cálculos de colesterol al espacio abdominal produciendo fístulas y depósitos en masas a otros niveles como el cutáneo.

La infrecuencia de casos como el expuesto puede dificultar un diagnóstico temprano y, por consiguiente, retrasar una intervención; por lo que es necesario ampliar la mirada analítica hacia nuevos estudios litiasicos.

#### Bibliografía:

1. Sosa, G. I. J. Cálculos biliares libres en cavidad abdominal. ¿Son tan inocuos? Jiménez Sosa | Archivos del Hospital Universitario «General Calixto García», (2015, 21 julio).
2. Demelo Rodríguez, P. Absceso perirrenal con fístula músculo-cutánea secundario a litiasis coraliforme. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. *Rev. Arg. de Urol*, (2015), Vol. 80 (2) 2015 (87-89) ISSN 0327-3326

570

### CÉLULAS TUBULARES EN SEDIMENTO URINARIO: HALLAZGO POCO HABITUAL SUGESTIVO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

E. Martínez De La Puente Molina, L. Salazar Ibáñez, A. García De Vicuña Meléndez, A. Belaustegui Foronda, M. Unceta Suárez, M.Á. Lázaro Naranjo, A. López-Urrutia Fernández, J.I. San Pedro García.

*Hospital de Cruces, Barakaldo.*

**Introducción:** Las células epiteliales del túbulo renal que se pueden encontrar en el sedimento urinario derivan habitualmente de los segmentos proximales. Estas células tienen una forma oval o rectangular con un núcleo grande, central o excéntrico, que puede presentar nucléolos, citoplasma granular, y abundantes orgánulos.

La presencia de células tubulares es indicativa de daño tubular y se ha relacionado con insuficiencia renal aguda (IRA), necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda o rechazo agudo de trasplante renal. También es posible encontrarlas acompañadas de proteinuria y cilindros hialinos.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una mujer de 93 años, paciente crónica domiciliaria con múltiples patologías de base asociadas a la edad: insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia respiratoria, deterioro cognitivo leve-moderado, disfagia...

Se recibe en el laboratorio únicamente muestra de orina espontánea a la que se solicita estudio sistemático. En el sedimento urinario se observan abundantes cilindros hialinos y destaca la presencia de células con aspecto rectangular o cúbico, con núcleo grande y excéntrico, pudiéndose incluso intuir las microvellosidades del borde en cepillo en el polo apical celular.

Ante este hallazgo llamativo e inesperado en orina, conociendo su asociación con el fracaso renal agudo y en ausencia de analítica sanguínea, se decide desde el laboratorio contactar con su médico de atención primaria para informarle de la presencia de células tubulares renales en el sedimento y su implicación. Precisamente ese mismo día se realizó la visita al domicilio de la paciente en la que

se constató edema de extremidades inferiores y se pautó torasemida.

Dos días después la paciente fue trasladada al servicio de urgencias por empeoramiento del estado general. Esta vez sí se realizó extracción sanguínea en la que la insuficiencia renal era aún plausible en los parámetros séricos, aunque en probable resolución gracias al tratamiento. Tras una semana, los valores de función renal prácticamente se normalizaron. La evolución de los valores queda recogida en la siguiente tabla:

	Valores basales	Día 0	Día 2	Día 7	Valores de referencia
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,51	Diagnóstico urinario de IRA	1,13	0,68	0,55-1,10
<b>Urea (mg/dL)</b>	58		159	56	10-50
<b>Osmolalidad (mOsm/Kg)</b>	292		315	312	285-307

**Discusión:** El estudio del sedimento urinario en ocasiones queda relegado a un segundo plano o puede pasar inadvertido, pero es relevante especialmente en ausencia de muestra sanguínea, pudiendo ser el único indicativo de una IRA. En este caso, la presencia de células tubulares y abundantes cilindros hialinos en orina de una paciente de avanzada edad, reveló tempranamente el hallazgo de un fracaso renal agudo. La observación de estas células en orina es poco habitual, pero junto a los signos clínicos compatibles con IRA, permitió la instauración temprana de tratamiento diurético.

Actualmente la paciente se encuentra en cuidados paliativos por múltiples comorbilidades, pero habiéndose resuelto el evento renal agudo.

571

### CISTATINA C COMO ALTERNATIVA A LA MEDICIÓN DE B2-MICROGLOBULINA EN ORINA PARA CONFIRMAR DAÑO TUBULAR EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA

P. López Benedicto, C. Pérez Leiva, I. Ortega Madueño, M.C. Cárdenas Fernández, C. Rodríguez García, L. Arruti Garate, M. Martínez-Novillo González.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** La  $\beta$ 2-microglobulina y la cistatina C son dos proteínas de bajo peso molecular filtradas en los glomérulos renales y posteriormente reabsorbidas en los túbulos proximales. La determinación de  $\beta$ 2-microglobulina en orina se utiliza como marcador de daño tubular renal. Sin embargo, presenta una preanalítica laboriosa que requiere un ajuste inmediato del pH de la orina y añadir un estabilizador para evitar su degradación. La cistatina C, pese a ser más estable, no se mide habitualmente en orina debido a que su concentración es del orden de 100 veces menor que en suero.

**Objetivos:** Evaluar la capacidad de la cistatina C para detectar daño tubular renal como alternativa a la  $\beta$ 2-microglobulina, cuya determinación depende de unas condiciones preanalíticas que realizadas de forma incorrecta pueden conducir a falsos negativos.

**Materiales y métodos:** Se recogieron 50 muestras de orina de 24 horas de pacientes derivados de la consulta de nefrología, medicina interna y hematología clínica. Se estudió si presentaban daño tubular mediante la revisión de la historia clínica y a través del patrón de excreción de proteínas tubulares mediante la realización de un proteinograma en orina.

Las concentraciones de  $\beta$ 2-microglobulina y de cistatina C se midieron mediante inmunonefelometría (Dimension Vista® 1500 y BNProSpec® respectivamente). Para la cuantificación de  $\beta$ 2-microglobulina se ajustó el pH de las orinas a 7-9 mediante la adición de NaOH 1N y se añadió una gota de estabilizante a 1 mL de orina centrifugada (10 minutos, 1500xg). Para medir la concentración de cistatina C se realizó un ajuste de la curva de calibración en el nefelómetro para aumentar la sensibilidad de la técnica. Así, se pudo cuantificar la cistatina C en niveles del orden de ug/L con una imprecisión dentro de las especificaciones analíticas de la técnica (CV =10%). Tanto los resultados de  $\beta$ 2-microglobulina como los de cistatina C se expresaron como excreción en 24 horas. La estadística se realizó utilizando el programa MedCalc®.

**Resultados:** Mediante curvas ROC se obtuvo un punto de corte para definir daño tubular mediante la excreción de cistatina C de 88 ug/24 horas. Este punto de corte mostró un VPP=82% y un VPN=77%.

En el caso de la b2-microglobulina, existe un punto de corte definido para orina de primera muestra de 0,190 mg/L [1]. Al tratarse de orinas de 24 horas, recalculamos el punto de corte para nuestra población en este tipo de muestra obteniendo un valor de 0,5 mg/24 horas mediante el que se consigue un VPP = 86,7% y un VPN= 87%.

**Conclusiones:** La cuantificación de cistatina C en orina de 24 horas permite detectar pacientes con daño tubular con un alto VPP. No obstante, la b2-microglobulina sigue siendo el biomarcador de elección para confirmar daño tubular en pacientes con sospecha clínica.

Aún con todo, los resultados obtenidos muestran que la cistatina C podría ser una alternativa a la medición de b2-microglobulina en orina en caso de que no se pudieran cumplir las condiciones preanalíticas de manera exhaustiva en el laboratorio y se sospeche un deterioro de la muestra.

#### Bibliografía:

1. Lammers, M., Determination of beta2-microglobulin by a particle-enhanced immunonephelometric assay. Clin Chem 2002; 48:A-119.
2. Bethea M. Beta 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness. Annals of Clinical & Laboratory Science, 20(3), 163-168.

572

### COLESTASIS GRAVÍDICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Colastra Ugena, M. Guerrero Llobregat, I. Pereira González, A. García Narbon, A. Peña Cabia.

*Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.*

**Introducción:** La colestasis gravídica es una enfermedad de etiología desconocida. Ocurre durante el embarazo, principalmente en el tercer trimestre, presentándose como una forma reversible de colestasis que se resuelve tras el parto.

Se caracteriza por la presencia de prurito generalizado. Su diagnóstico se confirma con pruebas de función hepática, observándose un valor de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST) 4 o 5 veces superior al nivel normal, una gamma-glutariltranspeptidasa (GGT) en rango de normalidad, aunque puede estar ligeramente aumentada y, en el caso de la bilirrubina total, aumentaría según la gravedad de la colestasis, aunque generalmente se encuentra dentro de los límites de normalidad. También es propio de esta enfermedad una elevación de los ácidos biliares, siendo el marcador más precoz.

Se trata de una patología benigna para la madre, pero con consecuencias sobre el feto, desde parto prematuro hasta la muerte fetal.

**Exposición del caso:** Gestante de 33+5 semanas, acude a urgencias por brote de prurito en el abdomen, aunque refiere prurito generalizado. La paciente es dada de alta en ese mismo servicio con tratamiento tóxico corticoideo.

En esa misma semana, se le realiza un estudio analítico de control de tercer trimestre por parte del Servicio de Ginecología, donde se observan transaminasas elevadas, ALT=567 U/L (VR: 2-31 U/L) y AST=198 U/L (VR: 2-35U/L), GGT dentro de los valores de normalidad [17 U/L (VR: 7-40 U/L)] y bilirrubina total de 1,24 mg/dL (VR: 0-0,9 mg/dL).

Ante estos resultados analíticos, desde el Servicio de Ginecología se realiza una interconsulta al de Digestivo, éste decide realizarle un nuevo estudio analítico por sospecha de colestasis gravídica en el que se objetiva una mayor elevación de transaminasas, ALT=671 U/L (VR: 2-31 U/L) y AST=213 U/L (VR: 2-35U/L), y de bilirrubina total con un valor de 1,82 mg/dL (VR: 0-0,9 mg/dL), manteniéndose la GGT en rango de normalidad [16 U/L (VR: 7-40 U/L)].

Ante estos resultados, desde el Servicio de Digestivo se diagnostica a la paciente de colestasis gravídica recomendando la inducción de parto prematuro en ese momento debido a que la gestante se encuentra en la semana 35+3 de embarazo. Se procede a dicha actuación con asistencia al parto normal.

A las dos semanas postparto, se realiza un nuevo estudio analítico observándose una estabilización de los parámetros bioquímicos, con función hepática normal y una reversión total de los síntomas.

**Discusión:** La colestasis gravídica es una enfermedad que presenta una incidencia del 1% en Europa occidental y en la que las determinaciones analíticas juegan un papel fundamental en su diagnóstico. Es una entidad de causa desconocida, aunque muchos estudios indican la convergencia de factores ambientales, hormonales y genéticos.

Es una patología que se resuelve en los primeros días tras el parto. Se recomienda realizar un estudio analítico postparto a los 10 días para evaluar si se ha normalizado la función hepática.

Es necesario informar a los progenitores de las posibles recurrencias (40-60%) en gestaciones posteriores.

#### Bibliografía:

- Lorente S, Montoro MA. Colestasis Gravídica. Gastroenterología y Hepatología. 2007;30(9):541-7. doi:10.1157/13111695
- Peraza Rojas M, Borbón Guevara JI. Colestasis intrahepática Del Embarazo. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos. 2022;5(6). doi:10.34192/cienciaysalud.v5i6.320

## 573

### CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS DEL TEST DE ALIENTO PARA SOBRECRECIMIENTO INTESTINAL Y LOS TEST DE ALIENTO PARA INTOLERANCIA A LACTOSA Y FRUCTOSA

E.J. Laserna Mendieta<sup>1</sup>, V. Martín Domínguez<sup>2</sup>, I. Pérez Lucendo<sup>2</sup>, I. Granero Cremades<sup>2</sup>, T. Álvarez Malé<sup>2</sup>, M.Á. Sanz De Benito<sup>2</sup>, C. Santander Vaquero<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General de Tomelloso, Tomelloso; <sup>2</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SCBI) es un problema digestivo funcional producido por un crecimiento excesivo de la microbiota intestinal en el intestino delgado y se acompaña de síntomas como hinchazón, flatulencias, dolor abdominal y diarrea o estreñimiento (1). En ocasiones, este sobrecrecimiento es debido a la microbiota productora de metano (SCMM). La prueba más utilizada para su evaluación es el test de aliento espirado (TAE) en el que se miden niveles de hidrógeno y metano. Además, la intolerancia a carbohidratos, como la lactosa (IL) o fructosa (IF), puede ser secundaria a la presencia de SCBI/SCMM y producir una sintomatología similar, por lo que es habitual realizar TAE para IL o IF en los mismos pacientes en los que se investiga un SCBI/SCMM. Los TAE para IL e IF pueden revelar información sobre un posible SCBI/SCMM, cuando se observa una meseta de metano o cuando la elevación de hidrógeno (>20 ppm respecto al basal) se produce de forma precoz (en o antes del minuto 75). Aunque la guía consenso americana recomienda realizar en primer lugar un TAE-SCBI (2), la realidad es que por motivos prácticos a veces se solicitan varios TAE en la misma consulta, por lo que saber qué coincidencias existen entre los TAE-IL/IF con el TAE-SCBI podría ser útil para evitar repeticiones de TAE, nuevas consultas y retrasos diagnósticos.

**Objetivos:** Evaluar la concordancia entre los TAE-SCBI y TAE-IL/IF.

**Material y métodos:** Se recogieron los resultados de los TAE realizados en nuestro centro en un cromatógrafo de gases BreathTracker SC Analyzer (Quintron) entre febrero-2020 y abril-2023 (n=652), y se seleccionaron los realizados en un mismo paciente en un plazo máximo de 40 días.

**Resultados:** En 67 pacientes se realizaron TAE-SCBI y TAE-IL/IF en el plazo de tiempo fijado. En 29 de ellos, el TAE-SCBI y los TAE IL/IF fueron ambos negativos o solo positivo para SCBI, por lo que corresponde a situaciones que no se pueden emplear para evaluar la concordancia de los objetivos propuestos.

En 20 pacientes se identificó en el TAE-SCBI un SCMM, mostrándose los resultados de concordancia con los TAE-IL/IF en la Tabla 1. En los 18 pacientes restantes, se obtuvo un resultado positivo en el TAE-IL y/o IF, cuya concordancia con el resultado encontrado con el TAE-SCBI se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1. Concordancia para la detección de SCMM.

	TAE-SCBI con SCMM	Concordancia
TAE-IL con SCMM	9	100%
TAE-IL sin SCMM	0	
TAE-IF con SCMM	11	73%
TAE-IF sin SCMM	4	

Tabla 2. Concordancia para los TAE-IL/IF con el TAE-SCBI para la detección de SCBI.

	TAE-SCBI positivo	TAE-SCBI negativo	Concordancia
TAE-IL sugerente SCBI	2	1	86%
TAE-IL no sugerente SCBI	0	4	
TAE-IF sugerente SCBI	6	5	54%
TAE-IF no sugerente SCBI	1	1	

**Conclusión:** El TAE-IL tiene una alta concordancia con el TAE-SCBI y en la detección de SCMM, mientras que el TAE-IF mostró una menor concordancia. Así, los hallazgos encontrados en el TAE-IL relacionados con SCBI/SCMM son fiables y evitarían la realización del TAE-SCBI y el consiguiente retraso en su diagnóstico.

#### Bibliografía:

1. Pimentel M, et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020;115:165–178.
2. Rezaie A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:775–784.

574

### CRIBADO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) Y EVALUACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DE LA FÓRMULA HUGE

N.F. Pascual Gómez, M.D.P. Sanz Martín, D.J. Nava Cedeño, M. Muñoz Picos, C. Núñez De Arenas Liberos, M.Á. Sanz De Benito.

*Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.*

**Introducción:** La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial afectando a más del 10% de la población española. El cribado y estadíaje de la ERC ha sufrido unos cambios a nivel universal pero ninguno desde la publicación del Documento de Consenso en 2014. Entre las poblaciones de riesgo en las que se recomienda el cribado de la ERC están el paciente anciano. En este paciente tiene lugar un deterioro funcional del riñón con disminución del filtrado glomerular sin manifestación clínica de ERC.

La fórmula HUGE se propuso para centrar el cribado de la ERC en base a alteraciones fisiológicas, al incluir determinaciones analíticas alteradas, y no exclusivamente por la disminución del Filtrado Glomerular (FG) por la edad.

**Objetivo:** Clasificar a la población >70 años según FG y según albuminuria persistente y evaluar la contribución de la fórmula HUGE en este proceso.

**Material y métodos:** Se clasificaron retrospectivamente según FG y albuminuria los pacientes >70 años con datos analíticos de albúmina en orina, proteínas en orina y FG del año 2022.

**Resultados:** Se analizaron 654 peticiones de 298 pacientes >70 años con FG<59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 171 Hombres y 126 Mujeres. La edad media por sexos fue de 79 años en varones y 80 años en mujeres. La mayor parte de los pacientes fueron atendidos en consulta externa (282) el 30% eran pacientes Hematológicos y el 60% nefrológicos.

ESTADIO SEGÚN CK-EPI	Nº CASOS	NÚMERO DE CASOS CON DAÑO RENAL (HUGE>0)	PORCENTAJE DE CASOS CON DAÑO RENAL (HUGE>0)
3A	104	10	9,62%
3B	65	17	26,15%
4	87	48	55,17%
5	26	17	65,4%
TOTAL	282	92 (32.6%)	-

Del total de pacientes con disminución del FG el 32.6% mostraron un índice HUGE>0 asociado a verdadera lesión renal, siendo todos ellos hombres.

**Conclusiones:** En nuestra área de salud la edad media de los pacientes atendidos es de 67 años y más del 60% de los pacientes que se atienden son mayores de 70 años. El índice HUGE es una prueba calculada que muestra un mayor cribado del deterioro renal no fisiológico especialmente en los estadios 3A y 3B. Esta fórmula puede ser de apoyo en la clasificación del deterioro renal del paciente anciano especialmente en estadios de albuminuria A1 y A2.

#### Bibliografía:

- García-Maset R, Bover J, et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed)*. 2022 May-Jun;42(3):233-264. doi: 10.1016/j.nefro.2022.07.003. Epub 2022 Jul 29. PMID: 36210616.
- Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Sánchez R. Evaluación de la función renal en el anciano con la fórmula HUGE [Assessment of renal function in the elderly with the HUGE formula]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013 Mar-Apr;48(2):94-5. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2012.10.002. Epub 2012 Dec 1. PMID: 23207163.

575

### CRISTALURIA POR SULFADIAZINA EN UN PACIENTE VIH CON TOXOPLASMOSIS CEREBRAL

F. Pons Vidal, R.J. García Martínez, M. Ormazabal Monterrubio, P. Martín Audera, G. Velasco De Cos, J.M. Martínez García.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** La toxoplasmosis cerebral es una de las afecciones del sistema nervioso central más comunes en pacientes inmunodeprimidos VIH que no reciben profilaxis. El parásito *Toxoplasma gondii* es un protozoo que infecta a través de su forma quística por ingestión de carne cruda o agua y vegetales contaminados con ooquistes procedentes de heces de gatos.

En pacientes inmunocompetentes la infección cursa asintomática. Las complicaciones como miocarditis, neumonitis o lesiones cerebrales, se deben a la infección oportunista en inmunodeprimidos. Presentan manifestaciones neurológicas como déficit de consciencia, cefalea, cambios psiquiátricos y deterioro cognitivo.

El tratamiento farmacológico de elección en la toxoplasmosis cerebral es la combinación de sulfadiazina-pirimetamina y ácido fólico. Las sulfonamidas al excretarse por vía urinaria pueden precipitar y causar daño renal por obstrucción.

**Exposición del caso:** Varón de 43 años acude a urgencias por dolor lumbar intenso de varios días de evolución, mareos y episodios de desconexión con el medio. En la anamnesis presenta disminución del nivel de consciencia y náuseas abundantes. En la exploración física destaca la desorientación ante preguntas simples, falta de respuesta a las órdenes y el nistagmo.

En la analítica destaca eosinofilia de  $2.4 \times 10^3$  (VR:  $0-1 \times 10^3$ ). En el TAC craneal impresionan lesiones ocupantes de espacio en la región intraaxial parietooccipital izquierda con efecto expansivo significativo y focos de hipodensidad en ganglios basales y hemisferio cerebeloso izquierdos, sugestivos de metástasis como primera opción diagnóstica. En la RMN se observan múltiples focos en ganglios basales, la mayoría en anillo y un edema vasogénico, por lo que hay que descartar un proceso infeccioso fúngico o toxoplasmosis.

Los resultados serológicos y RMN lo diagnostican de VIH-1/VIH-2+ y toxoplasmosis cerebral, iniciándose el tratamiento con sulfadiazina (1.5g/6h), pirimetamina (200mg/24h) y folinato (15mg/24h). Durante el ingreso sufre desnutrición y monoparesias.

Tres meses después del inicio del tratamiento, se solicita elemental y sedimento y bioquímica general. En el sedimento y elemental, destaca hematuria significativa, proteinuria y abundante cristaluria de sulfadiazina. Se suspende el tratamiento de inicial y se pauta cotrimoxazol (Trimetoprim/sulfametoxazol), desapareciendo la cristaluria. A pesar de la abundancia de los cristales, no se llegó a comprometer la función renal, que estuvo preservada.

**Discusión:** La nefropatía por cristales de sulfadiazina se instaura por la baja solubilidad del fármaco a pH ácidos (5.5 o inferiores) pudiéndose acumular a distintos niveles del tracto urinario desde los túbulos renales hasta las vías urinarias.

El riesgo de cristaluria aumenta con el tiempo y la dosis administrada al paciente, por eso suele aparecer semanas posteriores al inicio del tratamiento en un 30% de los pacientes.

Pacientes con déficit nutricional o deshidratación son más propensos a la cristaluria. La administración de bicarbonato para alcalinizar la orina y fluidoterapia, y el control de desequilibrios electrolíticos son claves para la prevención y el tratamiento de nefrolitiasis.

La morfología puede ser en forma de rosetas, de aguja y en gavilla de trigo. En el sedimento se pueden observar las tres formas. Es recomendable monitorizar estudios de elemental y sedimento para su detección precoz y evitar el daño renal por nefrolitiasis.

#### Bibliografía:

- The Crystalline Nephropathies. Mark A. Perazella, Leal C. Herlitz. *Kidney International Reports* Volume 6, Issue 12, Page range: P2942-1957, December 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.09.003>
- Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. Dian, S., Ganiem, A. R., & Ekawardhani, S. (2023). *Pathogens and global health*, 117(1), 14–23. <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2083977>

## 576

### ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR: CREATININA VS CISTATINA-C

A. Cortés Gómez, M. Menacho, E. Sancho, L. Martínez, S. Jiménez, L. Caja, S. Ouriach Makrini, I. Arribas.

*Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

**Introducción:** El filtrado glomerular (FG) es considerado el mejor índice para determinar la función renal. Para medirlo con precisión es necesario utilizar marcadores exógenos (inulina) o marcadores isotópicos. Pero, no son de uso habitual, porque son métodos costosos e incómodos para el paciente.

En la práctica clínica, el método más utilizado para evaluar el FG es la Creatinina (marcador endógeno, rápido y de bajo costo). Aunque, presenta limitaciones ya que su valor depende de sexo, edad, raza, estado nutricional y masa muscular del paciente. Por esta razón se han buscado nuevos marcadores endógenos para evaluar el FG. Entre ellos destaca la Cistatina-C, proteína que se filtra a través del glomérulo y no sufre proceso de secreción tubular. Su producción es constante y no depende de edad, sexo, dieta o masa muscular, siendo una alternativa prometedora para evaluar la función renal y por este motivo se han desarrollado diferentes ecuaciones matemáticas que la incluyen.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia entre las diferentes ecuaciones de estimación del FG a partir de Creatinina y Cistatina-C.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo del cálculo del FG de pacientes que presentaban mediciones de Creatinina y Cistatina-C, durante un año. Aplicando las distintas fórmulas: CKD-Epi-Cre (variable Creatinina) y Hoek, Filler-Lepage, CAPA y CKD-Epi-Cis (variable Cistatina-C). Se clasificaron a los pacientes de daño renal con un FG < 90 ml/min para cualquier ecuación.

Se realizó el análisis estadístico calculando el índice Kappa (k) y el grado de concordancia mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) usando el software MedCalc.

**Resultados:** La población estudiada fue de 187 pacientes. Los resultados obtenidos: para la ecuación CKD-Epi-Cre la media del FG fue de 90,6ml/min con una desviación estándar (SD) de 22,0; clasificando a 82 pacientes (43,9%) como insuficiencia renal y a 105 como sanos (56,1%).

Los resultados de las medias del FG, índice kappa y el CCI de las fórmulas que incluyen cistatina-C se recogen en la siguiente tabla:

Ecuación	Media(mL/min) ± SD	kappa	CCI
Hoek	70,1±22,1	0,13±0,04	0,62 (0,50-0,70)
Filler-Lepage	84,1±32,9	0,25±0,07	0,58 (0,40-0,70)
CAPA	69,3±26,8	0,14±0,05	0,64 (0,50-0,70)
CKD-Epi-Cis	78,1±26,3	0,32±0,06	0,80 (0,70-0,85)

La nueva clasificación de los pacientes aplicando las ecuaciones que usan cistatina-C se muestran a continuación:



Ecuación	Insuficiencia renal (<90mL/min) N(%)	Sano (>90mL/min) N(%)
Hoek	161 (86,1%)	26 (13,9%)
Filler-Lepage	118 (63,1%)	69 (36,9%)
CAPA	155 (82,9%)	32 (17,1%)
CKD-Epi-Cis	126 (67,4%)	61 (32,6%)

**Conclusiones:** El valor del FG se ve infraestimado cuando se aplican las fórmulas que utilizan el valor de la creatinina-C con respecto al CKD-Epi-Cre. Como resultado de esto, vemos un aumento del número de pacientes clasificados con fallo renal en todas las ecuaciones estudiadas, siendo la fórmula de Hoek, seguida de la CAPA, la que mayor discordancia presenta, aumentando hasta el doble el número de pacientes clasificados con ERC comparado con la clasificación de CKD-Epi-Cre.

La discordancia es tal que obliga a hacer el seguimiento de los pacientes con la misma ecuación o limitar el uso de cada ecuación al grupo de sujetos en el que ha sido validada.

#### Bibliografía:

1. Laucyte-Cibulskiene A. Early life factors in relation to albuminuria and estimated glomerular filtration rate based on cystatin C and creatinine in adults from a Swedish population-based cohort study. *J Nephrol.* 2022 Apr;35(3):889-900.
2. Albanell-Fernández M. Predictive performance of glomerular filtration rate equations based on cystatin C, creatinine and their combination in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm.* 2023 May 3:ejhpharm-2023-003738.

578

## EVALUACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS G3-G5. ¿SON ÚTILES LAS FÓRMULAS PARA LA ESTIMACIÓN DEL CÁLCIO CORREGIDO?

M.D. López Abellán, S. Attiabi, Á. Puche Candel, M.I. Díaz López, A. Fernández Reina, M. González Morales, E. Martín García, L. García De Guadiana-Romualdo.

Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

**Introducción:** La evaluación de la homeostasia del calcio es esencial en el tratamiento y monitorización de la enfermedad renal crónica. Aunque sólo la concentración de calcio iónico ( $Ca_i$ ) es fisiológicamente relevante, es habitual en nuestros laboratorios una aproximación basada en el ajuste del calcio mediante fórmulas que incluyen variables como la albúmina.

**Objetivo:** Valorar la utilidad de 4 fórmulas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadios G3-G5, mediante el análisis de la concordancia del calcio corregido ( $Ca_{corr}$ ) y calcio no ajustado (TCa) con el  $Ca_i$ , como magnitud de referencia.

**Material y Métodos: Diseño y población del estudio:** estudio retrospectivo incluyendo pacientes con ERC estadios G3-G5 de acuerdo a la clasificación *KDIGO*, en los que se disponía de la medida de TCa y  $Ca_i$ .

**Métodos de laboratorio:** los niveles en suero de TCa,

albúmina y creatinina fueron medidos en el analizador Cobas 8000 módulo c701/702 (Roche Diagnostics) por los métodos de arsenazo (III), púrpura de bromocresol y picrato alcalino, respectivamente.  $Ca_i$  fue medido en sangre por un método de electrodo selectivo de iones en un analizador de gases ABL 800 (Radiometer). Los intervalos de referencia en nuestro laboratorio son: TCa: 2,15-2,50 mmol/L; Albumin: 3,5-5,2 g/L; y  $iCa$ : 1,15-1,30 mmol/L.

La tasa de FG (TFG) fue estimada mediante la fórmula CKD-EPI<sup>creatinina</sup>:

Para la estimación del  $Ca_{corr}$  se utilizaron las siguientes fórmulas:

Payne	$Ca_{corr} = TCa + 0.025 * [40 - \text{albumin}]$
Jain	$Ca_{corr} = TCa + 0.01 * [30 - \text{albumin}]$
Clase	$Ca_{corr} = TCa + 0.018 * [35 - \text{albumin}]$
Ridefelt	$Ca_{corr} = TCa - 0.0135 * \text{albumin} + 0.4525$
Ca <sub>corr</sub> y TCa expresados como mmol/L y albúmina como g/L	

La concordancia entre  $Ca$  y  $Ca_{corr}$  y el  $Ca_i$  fue evaluada mediante el índice de concordancia k con ponderación por pesos cuadráticos, definiéndose el grado de concordancia por los criterios de Landis y Koch.

**Resultados:** La población final incluyó un total de 362 muestras de sangre extraídas en 314 pacientes (edad mediana: 79 años (AIQ: 69-86)); 185 varones (58,9%) con ERC

El índice k (Intervalo de confianza 95%) entre TCa y  $Ca_{corr}$  y  $Ca_i$  se recoge en la siguiente tabla:

	Población n=362	Población con albúmina < 35 g/L n=236 (65,2%)	Población con albúmina ≥ 35 g/L n=126 (34,8%)
TCa	0,56 (0,48-0,63)	0,57 (0,48-0,67)	0,39 (0,22-0,56)
Payne	0,38 (0,30-0,46)	0,41 (0,32-0,50)	0,30 (0,13-0,47)
Jain	0,54 (0,46-0,61)	0,59 (0,49-0,68)	0,37 (0,22-0,52)
Clase	0,54 (0,45-0,62)	0,60 (0,50-0,70)	0,39 (0,24-0,55)
Ridefelt	0,57 (0,49-0,64)	0,62 (0,53-0,71)	0,40 (0,24-0,55)

La concordancia entre TCa y  $Ca_i$  fue moderada y ligera o mala en la población de estudio y en los subgrupos estratificados en función de la concentración de albúmina. Sólo en pacientes con hipoalbuminemia, la concordancia entre el  $Ca_i$  y el  $Ca_{corr}$  fue buena, con índice k de 0,62.

**Conclusión:** En pacientes con ERC estadios G3-G5, el uso de TCa o  $Ca_{corr}$  por las fórmulas evaluadas en este estudio pueden conducir a una clasificación errónea del estado de la calcemia. Dada la accesibilidad actual en los laboratorios de la medida de  $Ca_i$  se recomienda el uso de esta magnitud como criterio de referencia para evaluar la homeostasis del calcio.

#### Bibliografía:

- Li M. Time to stop debating about the everlasting story: Some issues concerning serum total calcium and ionized calcium. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(10):1251-1252.
- Pekar JD. Calcium state estimation by total calcium: the evidence to end the never-ending story. *Clin*

Chem Lab Med. 2020;58(2):222-231.

- Landis JR. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.

579

## EVALUACIÓN DE LA INFLAMACIÓN INTESTINAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE TRAS UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

B. Nafría Jiménez<sup>1</sup>, K. García Etxebarria<sup>2</sup>, L. Bujanda Fernández De Piérola<sup>1</sup>, P. Rodrigues Vieira<sup>2</sup>, A. Garrido Chércoles<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Donostia, San Sebastián; <sup>2</sup>IIS Biodonostia (Área de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales), San Sebastián.

**Introducción:** El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es una afección crónica benigna que afecta a la calidad de vida del paciente. Se ha descrito que algunas personas pueden controlar los síntomas con cambios en la alimentación, como una dieta baja en disacáridos para evitar su acumulación y fermentación por microbiota intestinal.

Su diagnóstico es clínico, ayudado de pruebas complementarias básicas (endoscopia). Un biomarcador útil para descartar procesos inflamatorios intestinales es la calprotectina fecal (CPF). La CPF es una proteína leucocitaria cuya presencia en heces aumenta con la permeabilidad de la mucosa intestinal emergiendo como biomarcador clave de dicha inflamación intestinal. Asimismo, la actividad alterada del complejo enzimático sacarasa-isomaltasa se asocia a mayor riesgo de SII.

**Objetivos:** Evaluar los niveles de CPF y la respuesta clínica tras una intervención nutricional de 4 semanas (reducida en sacarosa y almidón, colaboración con Basque Culinary Center) en pacientes con SII.

**Material y método:** Diseño del estudio prospectivo: se incluyeron 44 pacientes adultos, diagnosticados de SII con predominio de diarrea, a los que se cuantificó CPF en muestras de heces tomadas antes y después de la dieta (frascos estériles y análisis en menos de 48h).

Determinaciones analíticas: CPF-inmunoensayo automatizado EliA (ThermoFisher®) basado en fluorescencia, punto de corte: 50 mg/kg heces. **Secuenciación** (targeted NGS, Illumina®) - genes: *TAS1R3*, *SLC2A5*, *AMY2B*, *TAS1R2*, *TREH*, *LCT*, *SLC5A1*, *SI*, *SLC2A2*, *MGAM*, *MGAM2*.

Análisis estadístico (SPSS v.26): para la comparación de las variables entre ambos periodos se utilizó la prueba U Mann-Whitney para datos pareados. Para todo el análisis se asumió un nivel de confianza del 95% (p<0,05).

**Resultados:** Edad media de los participantes fue 46,8 años (rango 18-83). El 72% de los pacientes mostró una mejora en los síntomas y la calidad de vida, siendo significativos a las dos semanas de la intervención, al final y a los dos meses (p<0,05). La distribución de CPF en los grupos de intervención mostró que los valores después de la dieta (media 43,3 mg/kg ± 76,57) eran ligeramente menores que antes (44,7 mg/kg ± 94,95), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,594) (Figura 1). Destaca un paciente cuyo nivel de CPF aumentó considerablemente (pre-67 y post-504), el cual era portador de la variante patogénica G1400D (exón 10, cromosoma

2) del gen *LCT* (lactasa), la cual se encontró en solo un paciente más cuyos niveles de CPF apenas disminuyeron.

**Conclusiones:** Los cambios en los hábitos dietéticos mejoraron los síntomas de la mayoría de pacientes con SII tipo diarrea, pero, en nuestra población y por nuestro método, los valores de CPF no varían de manera significativa y no se correlacionaron con la mejoría clínica de los pacientes. Por tanto, su utilidad en el SII con predominio diarreico es limitada y puede depender de otros factores como las variantes genéticas o la adherencia a la dieta.

### Bibliografía:

1. Nilholm C, Larsson E, Sonestedt E, Roth B, Ohlsson B. Assessment of a 4-week starch- and sucrose-reduced diet and its effects on gastrointestinal symptoms and inflammatory parameters among patients with irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2021;13(2):416.
2. Zamfir-Taranu A, Löscher B-S, Husein DM, Hoter A, Garcia-Etxebarria K, Etxebarria U, et al. Sucrase-isomaltase genotype and response to a starch-reduced and sucrose-reduced diet in IBS-D patients. *Gut*. 2023.

580

## EVALUACIÓN DE LOS TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA LACTOSA REALIZADOS EN 2022

S. Buzo Domínguez, O. Azougagh, M. Weiland González, M.D.L.N. Fernández Fatou.

*Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.*

**Introducción:** La lactosa es un disacárido presente en la leche y otros alimentos. Para su absorción es necesaria su hidrólisis por la enzima lactasa, localizada en las vellosidades del intestino delgado. La lactosa que no es absorbida pasa al colon, donde es metabolizada por la flora intestinal produciendo ácidos grasos de cadena corta y gas responsables de los síntomas que definen la intolerancia a la lactosa.

En la práctica clínica diaria es frecuente confundir los términos malabsorción de lactosa (ML) con intolerancia a la lactosa (IL), hecho que puede conllevar a un manejo erróneo del paciente. La ML significa que la lactosa no es absorbida, mientras que la IL hace referencia a los síntomas clínicos que se asocian a la ML al ingerir leche o productos que la contengan.

**Objetivos:** Valorar si se emplean correctamente los términos IL y ML en nuestro hospital, evaluando los resultados del test de tolerancia oral a la lactosa (TTOL) y, si no es así, aportar una solución desde el laboratorio.

**Material y método:** Mediante ART se obtuvieron los datos de TTOL realizados por nuestro laboratorio en el año 2022. Los resultados se analizaron posteriormente en Excel y se compararon con el diagnóstico mediante Diraya.

El TTOL es un test indirecto basado en la determinación de glucemias en sangre, en intervalos predefinidos (basal, 15, 30 y 60 min) tras la administración de una sobrecarga oral de lactosa (50 g). Según el criterio más ampliamente aceptado, se considera patológico (ML) cuando el incremento en los niveles de glucemia tras la sobrecarga no supera los 20 mg/dL respecto al valor basal en todas las determinaciones ("curva plana").

**Resultados:** En 2022 se solicitaron en nuestro centro 503

TTOL. Se realizaron 456 (90,6%), 24 (4,8%) no procedieron por presentar GB >126 mg/dl o diabetes mellitus previa y 23 (4,6%) no se hicieron por otros motivos. De las 456 curvas realizadas, 277 (55,1%) resultaron negativas y 179 (35,6%) positivas (ML) según el criterio establecido. Estos resultados se compararon con la interpretación registrada en la historia clínica (HC) de los pacientes. 143 curvas (28,4%) no se valoraron o la valoración no se registró en la HC. Del total de 313 diagnósticos registrados (68,6%), 138 (44%) fueron interpretados como IL, 4 (1,3%) como positivos, 166 (53%) se consideraron negativos y solo 5 pacientes se identificaron como ML (1,6%). Por otro lado, en 55 curvas (17,6%) obtenemos diferencias entre la interpretación de la prueba y el diagnóstico clínico: 45 resultados normales por el TTOL se han diagnosticado como IL o ML y 10 casos con TTOL patológico se han diagnosticado como normales.

**Conclusión:** La mayoría de los TTOL positivos han sido interpretados como IL independientemente de los síntomas clínicos. Sería conveniente que desde el laboratorio se añadiese siempre un comentario explicativo al informe del TTOL para especificar el punto de corte recomendado y facilitar la interpretación clínica de la prueba.

#### Bibliografía:

- Domínguez-Jiménez, J. L., & Fernández-Suárez, A. (2017). Diagnóstico de la intolerancia a la lactosa. *Medicina Clínica*, 148(6), 262-264. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.018>
- Grupo de trabajo de la SEPD en hipolactasia/intolerancia a la lactosa/malabsorción de lactosa (2018). Protocolo de diagnóstico de la hipolactasia/intolerancia a la lactosa/Malabsorción de lactosa en práctica clínica.
- Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD) (2017). Puesta al día en común en la intolerancia a la lactosa

581

## EVALUACIÓN DE UN POSIBLE CRIBADO POBLACIONAL PARA LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

J. Sanders Vegara, E. Jaray Moncunill, C. Alberdi García Del Castillo, V. García Moreira.

*Hospital de Cabueñes, Gijón.*

**Introducción:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) presenta una prevalencia del 25%, lo que, junto con su potencial progresión hacia fibrosis y cirrosis, hace razonable plantear estrategias de cribado.

Desde Atención Primaria (AP) convendría generalizar el uso de índices serológicos indirectos que estiman el grado de fibrosis en pacientes con EHGNA, como una opción de cribado previa a la confirmación.

Uno de estos índices es el Index for liver fibrosis (FIB-4) basado en la edad, recuento de plaquetas y transaminasas.

**Objetivos:** Calcular el porcentaje de pacientes en alto riesgo de fibrosis en nuestra población según el cálculo FIB-4 en peticiones de AP.

Valorar si informar el FIB-4 proactivamente en todas las peticiones con transaminasas elevadas y solicitud de plaquetas a modo de cribado poblacional, sería una estrategia sostenible y coste-efectiva.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron los resultados de

todos los pacientes (n=11324) de AP con solicitud analítica de transaminasas (ALT y AST) y plaquetas en mayo de 2022 en el Área V de Asturias.

La ALT y AST se analizaron en un Advia2400 (Siemens) y las plaquetas en un Advia2120i (Siemens).

Para el cálculo del FIB-4 se empleó la fórmula:  $FIB-4 = [Edad(años) * AST(U/L)] / [Plaquetas(10^9/L) * \sqrt{ALT(U/L)}]$

**Resultados:** Del total de datos extraídos, no se encontró ninguno con FIB-4 elevado y ALT normal.

Se calculó el FIB-4 en aquellos pacientes que presentaban ambas transaminasas por encima del límite superior de referencia (ALT>41U/L y AST>35U/L), lo que redujo el grupo a 768 pacientes. Los valores FIB-4 obtenidos fueron:

	Pacientes
Riesgo bajo FIB-4<1,3 o 2,0 en >65 años	304 (39,6%)
Riesgo intermedio FIB-4 1,3-3,25 o 2,0-3,25 en >65 años	295 (38,4%)
Riesgo muy elevado FIB-4>3,25	169 (22%)

Se hallaron 464 pacientes cuyo FIB-4 era >1,3 (o >2 en >65 años) con riesgo intermedio-alto de fibrosis, con lo que la prevalencia se situaría en un 4,1% en nuestra población.

El 22% tendrían un riesgo muy alto de presentar fibrosis con lo que estaría indicado remitir a Digestivo para realizar pruebas confirmatorias. El 38,4% tendrían un riesgo intermedio, y podrían remitirse directamente a Digestivo, o bien, determinar el marcador serológico directo Enhanced Liver Fibrosis Test (ELF), y derivar en función de sus resultados.

En cualquier caso, la implementación del informe proactivo de FIB-4 supondría que la consulta de Hepatología debería poder asumir más de 150 pacientes mensuales a los que se les detectaría un riesgo muy alto de fibrosis, que aunque seguramente es una estrategia costo-efectiva, habría que valorar la capacidad hospitalaria para dar respuesta a esa nueva necesidad.

**Conclusiones:** La EHGNA se ha convertido en un problema de salud relevante por lo que la evaluación de pacientes con sospecha de EHGNA para establecer ausencia o presencia de fibrosis debe comenzar en AP.

Por su disponibilidad, coste e inocuidad la estimación del FIB-4 puede ser una herramienta útil para descartar presencia de fibrosis avanzada (elevado VPN) por lo que puede ser interesante para el cribado de EHGNA en poblaciones con bajo riesgo de fibrosis. Sin embargo, hay que valorar la capacidad de recursos humanos hospitalarios antes de su implantación.

#### Bibliografía:

- Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clinical practice guideline. Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(5):328-49.
- Caballería L, Augustin S, Broquetas T, et al. Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):169-77.

582

### EVALUACIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 EN PACIENTES RENALES NORMOFOSFATÉMICOS, SU RELACIÓN CON OTRAS MAGNITUDES DEL METABOLISMO MINERAL, EL ESTADO ÓSEO Y CARDIOVASCULAR

B. Beumer Prieto, L. León Machado, P. Aguado Acín, C. Tornero Marín, M. Coronado Poggio, M. Duque Alcorta, M.G. Serrano Olmedo, M.L. González Casaus.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** El Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF23) se incrementa precozmente en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) para mantener la normofosfatemia, considerándose un marcador subrogado de retención de fósforo. Aún siendo un mecanismo compensador, diversos estudios epidemiológicos demuestran que los valores supraadaptativos de FGF23 ejercen efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular y la supervivencia renal, asociándose a mortalidad incluso en situaciones de normofosfatemia. A pesar de su relevancia en la fisiopatología de la ERC, los datos sobre su uso en el ámbito asistencial son escasos.

**Objetivos:** Evaluar la asociación del FGF23 con otras magnitudes bioquímicas del metabolismo mineral, así como con otros parámetros óseos y de riesgo cardiovascular, en pacientes normofosfatémicos con ERC.

**Material y método:** En este estudio prospectivo observacional, se recogieron muestras en ayunas de sangre y orina de micción de 61 pacientes estadio 2-4 ERC (edad: 62,7±10,5 años; 82,5% varones). Se analizó FGF23 intacto (iFGF23) y parathormona (PTH), calcidiol, calcitriol, fosfatasa alcalina ósea y otras magnitudes del metabolismo mineral, del hierro y de inflamación. Se realizó densitometría ósea (iDXA), trabecular bone score (TBS), ecocardiograma y ecografía carotídea.

#### RESULTADOS

Los valores plasmáticos de iFGF23 fueron 80,4±25,6, 95,5±20,4, 118,8±22,7 y 134,9±50,4 pg/mL en los estadios ERC2 (17% pacientes), 3a (28,8%), 3b (42,3%) y 4 (9,6%) respectivamente (p:0,057).

Se observó una correlación inversa entre el iFGF23 y el filtrado glomerular (r:-0,357; p:0,005), la reabsorción tubular de fosfato (r:-0,388; p:0,002) y el calcitriol (r:-0,446; p:0,000) y directa con la PTH (r:0,257; p:0,045). No se observó asociación significativa entre FGF23 y la fosfatemia, albuminuria, magnitudes del metabolismo del hierro o marcadores de la inflamación.

El 14,5% de los pacientes cumplió criterios de osteoporosis y el 50% alteración de la microarquitectura trabecular. El iFGF23 se asoció inversamente con la densidad mineral ósea (DMO) lumbar (r: -0,267; p: 0,049), T-score (r: -0,320; p: 0,017) y TBS (r: -0,396; p: 0,005). Así mismo se encontró correlación con el calcitriol y la DMO y T-score lumbar (p: 0,047 y p:0,006 respectivamente), pero no con la PTH.

Se encontró ateromatosis carotídea leve en el 58,7% de los casos, e hipertrofia ventricular izquierda en el 46%. No se encontró una correlación significativa entre las determinaciones bioquímicas y el índice de masa ventricular izquierda, la fracción de eyección o la ateromatosis carotídea.

**Conclusión:** Conforme disminuye el filtrado glomerular se incrementan los valores de FGF23, si bien no encontramos valores excesivos por tratarse de una cohorte

normofosfatémica. Su incremento no está modulado por otros estímulos como la albuminuria, la anemia o la inflamación en la cohorte estudiada.

Su asociación con los parámetros óseos a nivel lumbar, sugiere un efecto negativo del FGF23 sobre la calidad ósea, posiblemente directo, aunque tal vez también asociado a su efecto supresor sobre el calcitriol.

#### Bibliografía:

1. Torregrosa, J et al: Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. 2021 (SEN-MM). Nefrología, 42 (2022), 1-37.
2. González-Casaus, M. L et al: FGF23: de la nefrología de salón a la cabecera del paciente. Nefrología, 41 (2021), 276-283.

583

### FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LA IMPLEMENTACIÓN ASISTENCIAL DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS DE PTH BIOINTACTA EN EL ENFERMO RENAL CRÓNICO

G. Pérez Nuño, R. Pliego Morante, M. Duque Alcorta, R. Gómez Rioja, J.M. Iturzaeta Sánchez, M.G. Serrano Olmedo, S. Álvarez Casasempere, M.L. González Casaus.

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** La hormona paratiroidea (PTH) es la piedra angular en el manejo de alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a la enfermedad renal crónica (AMOM-ERC). Generalmente, se mide mediante los erróneamente denominados métodos de PTH intacta (iPTH) que plantean dos problemas que afectan a su interpretación: la interferencia de los largos fragmentos C-terminales de degradación (con acciones antagónicas), que se acumulan en la ERC por su aclaramiento renal, y la falta de armonización entre los métodos de iPTH. Actualmente, disponemos de métodos de PTH biointacta (bioPTH) cuyas ventajas teóricas son evitar esta interferencia y permitir la transferibilidad de resultados entre ellos. Sin embargo, no se han implementado todavía a nivel asistencial.

**Objetivos:** Evaluar las ventajas y limitaciones que plantea la implementación asistencial de los métodos de bioPTH en la ERC.

**Material y métodos:** En este estudio prospectivo observacional, se analizó la PTH sérica en 435 pacientes con ERC estadios 2-5D, inicialmente mediante nuestro método iPTH (Atellica-IM PTH-intacta Siemens) siguiendo nuestro circuito asistencial y, seguidamente en el mismo contenedor, por un método bioPTH (Liaison 1-84 PTH, Diasorin). Se monitorizó el tiempo desde la extracción hasta el procesamiento, por su posible efecto sobre la estabilidad, y se comparó el comportamiento clínico de los resultados obtenidos por ambos métodos en esta población. El estudio estadístico se realizó mediante SPSS, considerando significativo el valor de p<0,05.

**Resultados:** El tiempo máximo de respuesta en la medición de bioPTH fue de 195 minutos, dentro de las recomendaciones de la IFCC (180-240 minutos tras la venopunción).

Los resultados de iPTH y bioPTH aumentan progresivamente conforme disminuye el filtrado glomerular,

mostrando ambos métodos muy buena correlación ( $R=0,959$ ) al analizar la población total.

	ERC 1-2	ERC 3	ERC 4	ERC 5-5D
n	69	139	103	124
iPTH(pg/mL) mediana(p5-95)	67,1 (31-185)	110,9 (42,4-247)	185,3 (44,5-456)	403,2 (76,2-1216)
bioPTH(pg/mL) mediana(p5-95)	32,2 (15-95)	52,4 (21,2-128)	92,1 (26,9-229,8)	173,5 (34,8-535,5)
%PTH1-84 mediana (p5-95)	50,5 (40-58,4)	48,7 (39,4-58,6)	49,7 (42-58,5)	46,4 (34,1-61,4)*

Los valores bioPTH son 40-58,4% inferiores respecto la iPTH. En estadio 5, se observa una disminución significativa en este porcentaje (ANOVA p: 0,001 y p: 0,000 vs estadios 3 y 4 respectivamente) por el acumulo de fragmentos, con un incremento en la amplitud de su distribución, reflejo de una mayor variabilidad interindividual en este porcentaje.

Al categorizar los pacientes ERC 5 según criterios iPTH KDOQI, disminuye la correlación entre iPTH y bioPTH en alto remodelado óseo.

Criterios KDOQI	iPTH<150 pg/mL (Bajo remodelado)	iPTH 150-300 pg/mL	iPTH>300 pg/mL (Alto remodelado)
Correlación iPTH/bioPTH (R)	0,935	0,722	0,667

Similarmente, al clasificar los pacientes ERC5 según las recomendaciones SEN-MM 2021, un 27,2% se clasificaría como alto remodelado (7xULN) (20,8% mediante iPTH y 25,6% bioPTH), con 29,4% de discrepancias entre ambos métodos.

**Conclusión:** La implementación asistencial de la bioPTH no modifica las condiciones preanalíticas de la PTH. La peor correlación intermétodo ante valores aumentados se traduce en discrepancias diagnósticas de alto remodelado siguiendo los criterios de las guías clínicas, lo que unido a la ventaja de su armonización, sugiere que la implementación asistencial de la bioPTH facilitaría el manejo de la AMOM-ERC, sobretodo en ERC 5-5D.

#### Bibliografía:

- González-Casaus M.L et al. ¿Debemos adaptarnos los laboratorios clínicos a la realidad del paciente con enfermedad renal crónica en la cuantificación de la hormona paratiroidea? *Advances in Laboratory Medicine* 2021. 2(3), 332–341.
- Sturgeon CM et al. Perspective and priorities for improvement of parathyroid hormone (PTH) measurement. A view from the IFCC Working Group for PTH. *Clin Chim Acta* 2017; 467:42-47
- Torregrosa JV. et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM). *Nefrología* 2022; 42(S3): 1-37.

## 584

### HALLAZGO DE CÉLULAS ATÍPICAS EN EL SEDIMENTO URINARIO

V. Benito García, N.C. Canis Borja, M. Crespo Hernández, S. Obregón Muñoz, N. Villar Mallo, M.S. Gómez Holgado, A. Romo Rivero, M.F. García Codesal.

*Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.*

**Introducción:** Se consideran células atípicas en el sedimento urinario (CAS) a las células que presentan características anormales, como aumento de tamaño, varios núcleos, relación núcleo/citoplasma aumentada, presencia de mitosis anómalas y nucleolos, que hacen sospechar su carácter tumoral.

Su detección se informa desde el laboratorio como presencia de células no escamosas con características atípicas que requieren estudio anatomopatológico, con el fin de que el médico solicitante realice los estudios complementarios.

**Objetivo:** Comprobar si los pacientes con hallazgo de células atípicas en sedimento urinario son derivados para un estudio posterior y diagnosticados de tumores de origen urológico por citología en Anatomía Patológica.

**Material y métodos:** Se incluyen en el estudio las muestras de orina recibidas de rutina correspondientes al año 2022.

Se analizan muestras de orina aislada de primera micción de la mañana procedentes de Atención Especializada y de Atención Primaria; asegurando que el procesamiento preanalítico se realiza de forma adecuada y sistematizada.

El procesamiento del sedimento se realizó con microscopía automatizada en el analizador Atellica 1500 Urianálisis System y posterior revisión de los casos encontrados, por microscopía de contraste de fases tras centrifugación a 1500 rpm durante 5 minutos.

**Resultados:** Se procesaron un total de 145.187 muestras de orina, 121.339 procedentes de Atención Primaria (84%) y 23.848 procedentes de Atención Especializada (16%).

Se observó la presencia de CAS en 22 muestras, lo que supone un 0,05% de los sedimentos realizados de los cuales 6 eran mujeres (27%) y 16 varones (73%) con una media de edad de 77 años. Un 77% de las muestras procedían de Atención Primaria y un 23% de Atención Especializada.

De los casos encontrados cinco pacientes estaban diagnosticados previamente de una neoplasia. De los 17 pacientes restantes siete pacientes fueron reemitidos a un estudio anatomopatológico, seis de los cuales fueron considerados positivos en el análisis citológico según informes de Anatomía Patológica, lo que supone un 27 %.

**Conclusiones:** El análisis del Sedimento urinario es una herramienta valiosa cuando aparecen en él células atípicas y son reconocidas por el analista. La inclusión de este hallazgo en el informe permite optimizar el manejo de estos pacientes con sospecha de tumor de origen urológico. La colaboración entre los Servicios reduce el tiempo de diagnóstico de las neoplasias urológicas, sobre todo en aquellos pacientes que proceden de Atención Primaria.

#### Bibliografía:

- Desarrollo de un protocolo para la derivación de los pacientes con células atípicas en el sedimento urinario: experiencia del hospital de Móstoles. D. Lorence Prado. *Revista del Laboratorio Clínico*, 2009-04-01, Volumen 2, Número 2, Páginas 87-93.

585

### HALLAZGO DE CILINDROS BILIARES EN SEDIMENTO URINARIO DE PACIENTE CON TRASTORNO HEPATORRENAL

M.D.V. Romero Real, S. Peral García, L. Carrasco Parrón.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación común en pacientes con enfermedad hepática. En ocasiones, el origen de la lesión renal puede deberse a los efectos tóxicos de la bilirrubina y los ácidos biliares. Esta entidad clínica es conocida como nefropatía colémica o nefropatía por cilindros biliares y, generalmente, es reversible si los niveles de bilirrubina se normalizan rápidamente.

En su diagnóstico, confluye la sospecha derivada de las características clínicas del paciente, la biopsia renal, así como el análisis del sedimento urinario donde es posible encontrar cilindros y células epiteliales pigmentadas por la presencia de bilirrubina.

**Exposición del caso: Datos clínicos:** Paciente varón de 45 años con trasplante hepático por cirrosis enólica en 01/2022 que derivó a fracaso renal agudo, acude al Servicio de Urgencias en 04/2023 por edema facial e ictericia. A la exploración se evidencia ictericia mucocutánea generalizada, abdomen blando y depresible. El familiar acompañante refiere poca adherencia a la medicación inmunosupresora y consumo reciente de alcohol.

**Datos de laboratorio:** En los resultados de laboratorio se evidenció perfil hepático y renal alterado con bilirrubina de 14,7 mg/dL(0,2-1,0), ALT 72 U/L(5-45), AST 122 U/L(5-33), GGT 899 U/L(8-61), FA 413 U/L(40-130), Creatinina 2,16 mg/dL(0,70-1,20), hipoalbuminemia 2,9 g/dL(3,5-5,0) y ligera anemia con hemoglobina 10,8 g/dL(13-16,8).

Por su parte, el análisis de tira reactiva de orina mostró unos valores de bilirrubina 2,0 mg/dL(negativo), urobilinógeno 2,0 mg/dL(0,0-0,2) y pH 5(5,0-8,0). En el sedimento urinario se observó la presencia de elementos formes como células epiteliales y cilindros pigmentados compatibles con cilindros biliares.

Entre las pruebas complementarias destaca biopsia hepática con marcada bilirrubinostasis y depósitos biliares intracitoplasmáticos, con algunos hepatocitos aumentados de tamaño sugestivos de patología biliar.

**Evolución clínica:** Tras valoración por el Servicio de Nefrología, se hospitaliza al paciente por FRA, en el contexto de necrosis tubular aguda tóxica por hiperbilirrubinemia. Se pauta suero salino fisiológico al 0,9%, bicarbonato para alcalinizar la orina, ácido ursodesoxicólico para la colestasis y su tratamiento inmunosupresor, hasta normalización de los niveles de bilirrubina y creatinina cuando recibe el alta.

**Discusión:** La nefropatía colémica es motivo de sospecha en pacientes con lesión renal aguda con hiperbilirrubinemia directa concomitante. En esta situación, los elevados niveles de bilirrubina ejercen un estrés oxidativo en la membrana de las células tubulares del riñón, mientras que los ácidos biliares inhiben bombas de iones produciendo una alteración del pH que favorece un medio ácido para la formación de cilindros.

El riesgo de lesión tubular aguda aumenta para niveles de bilirrubina superiores a 20mg/dL, especialmente en presencia de hipoalbuminemia y acidosis. Esto conduce a una disminución de la unión de los ácidos biliares y la bilirrubina a la albúmina, lo que les permite ser filtrados por

el glomérulo con una mayor exposición tubular posterior.

Por tanto, la nefropatía por cilindros biliares debe tenerse en cuenta al abordar a un paciente con insuficiencia renal aguda en el contexto de hiperbilirrubinemia y, aunque la la técnica *gold standard* sea la biopsia renal, cabe destacar la importancia del análisis de orina como una aproximación a su diagnóstico.

#### Bibliografía:

- Sequeira, A. Bile cast nephropathy. *Hemodial Int*, 19 (1), 2015, 132-135
- El Chediak, A. Bile cast nephropathy: when the kidneys turn yellow. *Renal Replace Therapy*, 6, 2020, 15.
- Milla Castellanos, M. Nefropatía por cilindros biliares asociada a disfunción hepática severa causada por esteroides anabolizantes. *Nefrología*, 38(2), 2018, 221-223.

586

### HIPERFOSFATEMIA Y ENEMAS. A PROPOSITO DE UN CASO

N. Vicente Pérez, L. Martínez Alonso, M. Bello Rego, P. Rodríguez Caamaño, M.D.L.Á. Llorente Vázquez, S. Romero Santos, C. Collazo Abal, J.A. Fernández Nogueira.

*Hospital Meixoeiro, Vigo.*

**Introducción:** La hiperfosfatemia se define como la concentración de fósforo sérico superior a 4,5 mg/dL en adultos y superior a 7 mg/dL en niños. La causa más frecuente de hiperfosfatemia es la enfermedad renal crónica (ERC), pero también puede deberse a una movilización del fosfato desde el espacio intracelular al extracelular causada por diferentes patologías, o a un aporte externo. Así mismo se debe tener en cuenta la pseudohiperfosfatemia por interferencia metodológica, debida por ejemplo a hiperproteinemia.

**Exposición del caso:** Mujer de 85 años, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia, que acude a urgencias por caída accidental. Además refiere diarrea de 7 meses de evolución. En analítica urgente destaca hipopotasemia e hiponatremia con adecuada función renal. La paciente ingresa en camas de observación para tratamiento con sueroterapia.

Se realizan pruebas de imagen (radiografía y TAC de abdomen) en las que se evidencia dilatación de sigma que, junto con el resto de los hallazgos y la clínica de la paciente, sugieren Síndrome de Ogilvie que consiste en una pseudobstrucción aguda del colon sin causa orgánica que lo justifique. Se decide ingreso en medicina interna y se solicita colonoscopia. Durante la preparación colónica, se le administran 4 enemas fosfatados, que no fueron efectivos.

En analítica previa al procedimiento se obtienen los siguientes resultados en la plataforma Atellica de Siemens: fósforo 30,84 mg/dL (fosfomolibdato), calcio 4,2 mg/dL (arsenazo III) y creatinina 0,89 mg/dL (Jaffé modificado). A fin de descartar una interferencia analítica se confirma el resultado de fósforo por otra plataforma (Dimension de Siemens). Se comenta el resultado con médico responsable de la paciente.

Dada la buena función renal de la paciente, se descarta hiperfosfatemia por ERC, por lo que la hipótesis diagnóstica fue la absorción intestinal masiva del fósforo procedente de

los enemas, con hipocalcemia severa secundaria al depósito de cristales fosfocálcicos en tejidos blandos.

La paciente presentó síntomas de hipocalcemia aguda grave tales como bajo nivel de alerta, hiperreflexia, espasmo carpopedal en mano izquierda (tetania) y taquiarritmia.

Se le administró perfusión de suero fisiológico, gluconato cálcico y digoxina. Consecuentemente la paciente presentó hipomagnesemia la cual se corrigió con sulfato de magnesio.

La evolución de la paciente fue favorable, probablemente debida al rápido diagnóstico, la administración agresiva de fluidos y la buena función renal previa. Permaneció ingresada los 15 días posteriores para evaluar posibles complicaciones en relación a los depósitos de fosfato cálcico.

**Discusión:** Las preparaciones basadas en fosfatos pueden ocasionar alteraciones electrolíticas sin que cursen con manifestaciones clínicas relevantes. Es importante conocer los efectos secundarios y las posibles complicaciones que pueden conllevar el empleo de este tipo de preparados, en especial, en determinados grupos de pacientes o patologías, tales como oclusión intestinal o ERC.

Es fundamental el papel del laboratorio clínico a la hora de detectar este tipo de situaciones y comunicarlas al clínico, tras descartar posibles interferencias analíticas.

**Bibliografía:**

- S. Sujan, A. Enemas en paciente con insuficiencia renal: una causa de hiperfosforemia severa. Nefrología 2008; 28 (6) 657-659.
- García Martín, A. Trastornos del fosfato y actitud clínica ante situaciones de hipofosfatemia e hiperfostaemia. Endocrinol Diabetes. Nutr. 2020; 67 (3): 205-215.
- Mendoza, J. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. Aliment Pharmacol Ther 26, 9-20.

**587**

**IMPACTO DE LA IMPLANTACIÓN DEL CÁLCULO AUTOMÁTICO DE SODIO CORREGIDO POR HIPERGLUCEMIA**

J. Rodríguez Afonso, C. Burruezo Rodríguez, M.D. Martín Martínez, J.M. Barrasa Fernández, R. Rodríguez Pérez, I. García Calcerrada.

*Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** El sodio es el principal catión del líquido extracelular, y por esta razón, su balance y regulación son vitales para mantener el funcionamiento celular y la perfusión de los tejidos. Las alteraciones del sodio o disnatremias aumentan la morbimortalidad, siendo la hiponatremia una alteración analítica frecuente en cualquier ámbito sanitario. Sin embargo, si la concentración de glucosa es elevada, se

produce el fenómeno de hiponatremia por translocación, en el que el poder osmótico de la glucosa aumenta el volumen extracelular.

Diferentes sociedades europeas recomiendan excluir la hiponatremia hiperglucémica midiendo la glucemia y corrigiendo la natremia medida en función de esta mediante fórmulas. Basado en esto, en nuestro centro se ha implantado el cálculo automático de esta corrección en casos de hiponatremia moderada o grave e hiperglucemia concomitante en la misma analítica.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de hiponatremia por hiperglucemia y medir el impacto de la implantación del cálculo de sodio corregido por hiperglucemia, que se realiza automáticamente en pacientes con una determinación de glucosa > 200 mg/dL y sodio < 130 mEq/L.

La fórmula empleada para la corrección es la siguiente:  $a=b+(c-100)/100*1.6$ , donde: a=sodio corregido por glucosa, b=sodio medido y c=glucosa.

**Material y Método:** Estudio prospectivo observacional y transversal en el que se recopiló todas las analíticas en las que se había determinado el sodio corregido por glucosa desde la implantación del cálculo, 17 de junio de 2022, hasta el 30 de abril de 2023, mediante el Sistema Informático de Laboratorio (SIL).

Se obtuvo una tabla de contingencia mediante procesamiento estadístico con el software Excel para compararla clasificación de los niveles de sodio con y sin corrección y, considerando: normonatremia 135-145 mEq/L, hiponatremia leve 130-135 mEq/L, hiponatremia moderada 125-130 mEq/L, hiponatremia grave <125 mEq/L. Se calcularon porcentajes de cambio de clasificación y porcentaje de cambio de hiponatremia a no hiponatremia tras aplicar la fórmula.

**Resultados:** Un total de 984 muestras a las que se les amplió el cálculo de Na corregido por glucosa fueron incluidas en el estudio. El 72,2% de las hiponatremias fueron reclasificadas y se obtuvo un 11,8% de muestras sin hiponatremia tras la corrección.

**Conclusión:** La implantación del cálculo ha permitido la reclasificación de un volumen considerable de determinaciones de sodio, resultando la mayoría de ellas en un cambio de clasificación de la hiponatremia e incluso descartándola. Esto suma a coste cero un valor añadido al informe de laboratorio, siendo una herramienta útil para reorientar el enfoque de la hiponatremia.

Esta situación adquiere especial importancia en pacientes diabéticos en los que las hiperglucemias pueden darse con facilidad y, conocer el estado real de la natremia permite un abordaje terapéutico adecuado.

**Bibliografía:**

- Spasovski, G.; Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia; Eur J Endocrinol.; 170(3); 2014; G1-47.

		SODIO CORREGIDO				
		HIPERNATREMIA	NORMALIDAD	HIPONATREMIA LEVE	HIPONATREMIA MODERADA	HIPONATREMIA GRAVE
SODIO SIN CORREGIR	HIPONATREMIA MODERADA	3	95	432	217	0
	HIPONATREMIA GRAVE	0	18	22	140	57

(Comunicación 587)

588

### INFECCIÓN POR VIH: EFECTO SOBRE LOS NIVELES DE CREATININA AL DIAGNÓSTICO Y EN EL SEGUIMIENTO

G. García De La Rosa, J. Rodríguez Afonso, M.D. Martín Martínez, N. Hernando Parreño, R. Pérez Rodríguez.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

**Introducción:** El manejo de los pacientes VIH es complejo debido a las complicaciones asociadas de la propia enfermedad, a los efectos adversos producidos por la medicación y a la frecuencia de otras patologías concomitantes. Conocer la evolución normal de ciertos parámetros analíticos a lo largo de las fases de la enfermedad facilita la identificación de valores anormales que deban poner sobre aviso a los profesionales de laboratorio y clínicos que realizan el seguimiento.

**Objetivos:** Conocer el efecto de la infección por VIH y su manejo clínico en la función renal mediante la comparación de la creatinina de pacientes VIH positivos con pacientes control.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en el que se compararon los valores de creatinina sérica al diagnóstico y tras uno, dos y tres años de seguimiento y tratamiento de 102 pacientes naïve con diagnóstico de infección por VIH y sin otras patologías previas, con 70 pacientes control (VIH negativo) entre el 1 de enero de 2018 y 31 de diciembre de 2019. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no presentaron buena adherencia al tratamiento (n=5).

Se recogieron los datos demográficos (edad y sexo) y datos clínicos (otras patologías y coinfecciones) a través del Sistema de Información Hospitalaria, y los relacionados con parámetros de laboratorio del Sistema Informático de Laboratorio. La creatinina sérica se determinó en un analizador automatizado Cobas 6000 (Roche Diagnostics®).

Se evaluó si existía diferencia entre los valores de los pacientes control con los pacientes VIH al diagnóstico (test de Mann-Whitney) y entre los pacientes VIH al diagnóstico en comparación con el seguimiento (test de Kruskal-Wallis). El procesamiento estadístico se realizó mediante el software SPSS.

**Resultados:** Observamos un aumento estadísticamente significativo en los valores de creatinina de los pacientes VIH con respecto a la población normal, diferencia que se acentúa una vez el paciente ya está en tratamiento, llegando a estar más del 25% de los pacientes en rango patológico de creatinina.

	CONTROL (n=70)	BASAL (n=97)	AÑO 1 (n=96)	AÑO 2 (n=93)	AÑO 3 (n=86)
CREA (mg/dL), mediana (IQR)	0,81 (0,71-0,94)	0,91 (0,84-1,008)	1,06 (0,94-1,15)	1,03 (0,95-1,16)	1,03 (0,93-1,15)
p	<0,001				
			<0,001		

**Conclusiones:** En base a nuestros resultados, la tendencia es que los pacientes VIH presenten valores de creatinina mayores que la población general. Esto entra en conflicto con algunas fuentes bibliográficas que sugieren que, debido a la disminución de masa muscular, los valores tienden a ser menores. Sin embargo, hay que tener en

cuenta la existencia de determinadas afecciones renales que se dan con mayor frecuencia en estos pacientes y la nefrotoxicidad de los antirretrovirales, explicando esto último el aumento, aunque no acumulativo, de los niveles en el seguimiento. No obstante, nuestros resultados también sugieren que esta elevación es leve y no se justificaría un aumento brusco de los valores, por lo que en estos casos, se debería tomar como inusual y buscar la causa subyacente.

#### Bibliografía:

- Ingelfinger, JR.; Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection; N Engl J Med; 2017; Dec 14;377(24):2363-2374.

589

### INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INTRAHOSPITALARIA: MANEJO DESDE EL LABORATORIO CLÍNICO

R. Galván Toribio, P. Fernández-Riejos, C. Rodríguez Chacón, I. Almazo Guerrero, M. Salgueira Lazo, A. León Justel.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Introducción:** En las últimas décadas se ha producido un aumento significativo de la incidencia de la insuficiencia renal aguda (IRA), que se estima que alcanza el 20% en pacientes hospitalizados y hasta el 50% en pacientes que reciben cuidados intensivos. La IRA hospitalaria se asocia a una prolongación de la estancia media hospitalaria (aumento del coste sanitario) y a elevada mortalidad. Es fundamental realizar un diagnóstico apropiado y temprano que derive en medidas terapéuticas adecuadas. Por otro lado, los pacientes que sobreviven al periodo de hospitalización corren el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo, por lo que se recomienda que sean objeto de un estrecho seguimiento. Todo ello hace que la IRA ya no se considere una enfermedad única, sino un síndrome complejo y heterogéneo que requiere de un abordaje multidisciplinar en el que el laboratorio clínico debe jugar un papel fundamental. En nuestro hospital hemos implantado un protocolo multidisciplinar de actuación ante la IRA en pacientes hospitalizados, liderado por el laboratorio clínico.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la intervención a través de una serie de indicadores: estancia hospitalaria, resolución IRA bioquímica, mortalidad y seguimiento.

**Material y Método:** El protocolo se basa en la definición de la IRA dada por las guías KDIGO: aumento del nivel de creatinina sérica de 1,5 veces con respecto al valor basal. Cuando esta condición se cumple en un paciente mayor de 18 años hospitalizado, el facultativo de laboratorio realiza un análisis complementario que determina la etiología del daño renal permitiendo su clasificación fisiopatológica. Además, alerta al clínico responsable del paciente y deriva el caso al servicio de Farmacia hospitalaria o Nefrología, según la etiología, para un correcto tratamiento. Pasadas 48 horas se verifican los niveles de creatinina y si el paciente es dado de alta recibe una petición para realizar un control de la función renal a los 45 días.

Estudio retrospectivo de los datos recogidos durante el año 2021: 449 pacientes hospitalizados desarrollaron IRA; 146 de ellos se manejaron de acuerdo al protocolo propuesto (Grupo protocolo). Utilización del software R Commander para el análisis estadístico: prueba K-S (estudio



de normalidad), test  $X^2$  de Pearson, prueba U de Mann-Whitney (contraste de hipótesis).

**Resultados:** No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la edad, sexo y especialidad médica de procedencia entre los dos grupos. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 8,5 días (5,75–15) en el grupo control y 8 días (4–14) en el grupo protocolo ( $p=0,29$ ). En el grupo protocolo se produjo una mejoría IRA bioquímica significativa con respecto al grupo control ( $p=0,02$ ) así como un descenso en la mortalidad ( $p=0,002$ ). En cuanto al seguimiento, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la realización de control a las 48 horas y a los 45 días ( $p=0,0003$  y  $p=0,002$  respectivamente).

**Conclusión:** Los resultados obtenidos en esta evaluación preliminar confirman la hipótesis de que una mejora en el manejo de la IRA deriva en un mejor pronóstico para los pacientes. El protocolo propuesto reduce la mortalidad y garantiza la seguridad del paciente y su correcto seguimiento.

#### Bibliografía:

- Meyer, D., Mohan, A., Subev, E., Sarav, M., & Sturgill, D. (2020). Acute Kidney Injury Incidence in Hospitalized Patients and Implications for Nutrition Support. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 35(6), 987–1000.
- Alkhunaizi, A. M., & Al Shammary, M. (2020). In-hospital acute kidney injury. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*, 26(8), 967–970.
- Matuszkiewicz-Rowińska, J., & Małyszko, J. (2020). Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality. *Polish archives of internal medicine*, 130(12), 1074–1080.

## 590

### LA IMPORTANCIA DEL CRIBADO DE CÁNCER DE COLON

M. Escalante Reyes, P. Sirera Sirera, A. Armero Jarava, I. González Hermoso, J. Martínez Olivares, C. Rojas Gómez, B. Martínez Fernández, M.J. Ferri Iglesias.

Hospital General Universitario, Alicante.

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia más diagnosticada en el mundo, con aproximadamente 1,9 millones casos/año. En España, es el tumor más frecuente diagnosticado en ambos sexos (aproximadamente 40.000 casos nuevos/año). Además, constituye la segunda causa más frecuente de muerte por

cáncer.

Por lo tanto, se convierte en un candidato idóneo para la realización de un cribado poblacional, cuyo principal objetivo es el diagnóstico precoz del cáncer, es decir, detectar los adenomas en estadios asintomáticos para poder tratarlos a tiempo.

**Objetivo:** Analizar la última ronda cerrada (2019-2021) del programa de cribado de CCR en nuestra área sanitaria.

**Materiales y métodos:** El protocolo del cribado consiste en:

- 1) Invitación a la población diana entre 50-69 años sin antecedentes previos de CCR para la realización de un test de sangre oculta en heces (TSOH).
- 2) Envío a domicilio del kit de TSOH y recogida de la muestra por el paciente.
- 3) Entrega del kit al centro de salud.
- 3) Llegada al laboratorio del TSOH y análisis de la muestra por OCSensor Pledia: si el resultado es negativo ( $<100$  ng/ml), el paciente vuelve al programa de cribado para nueva determinación en 2 años, mientras que si el resultado es positivo ( $\geq 100$  ng/ml) se cita para colonoscopia diagnóstica.
- 4) Diagnóstico confirmatorio mediante colonoscopia.

Se ha procedido a la explotación de los datos poblacionales de la última ronda (2019-2021) mediante el Programa de Prevención de CCR de nuestra comunidad. Además, se ha empleado la clasificación de riesgo de CCR/ lesiones premalignas de la Guía Europea de Calidad en Cribado y Diagnostico de CCR de 2011.

Para informar de la eficacia del programa se empleará la tasa de detección (%) y el valor predictivo positivo (VPP, %).

**Resultados:** Se invitó a 62415 personas para su participación en el cribado. De ellos, el 43% se realizó el TSOH (tasa de participación) con un 5,2% de casos con resultado positivo. De estos resultados positivos, a un 83% ( $n=1043$ ) se le realizó colonoscopia diagnóstica, detectándose:

Estratificando por sexo, la tasa de participación fue mayor en mujeres, mientras que el % TSOH positivo y el número de adenomas y CI detectados fue mayor en hombres.

Nº casos	ABR	ARI	AAR	CI
Hombres	118	148	85	22
Mujeres	112	92	34	15
Total	230	240	119	37

**Conclusiones:** Se pone de manifiesto la importancia del cribado de CCR para el diagnóstico de lesiones premalignas que pueden tratarse a tiempo, lo que se traduce en una reducción de la mortalidad y un aumento de la supervivencia de la población afectada.

N=1043	Adenomas bajo riesgo (ABR)	Adenomas riesgo intermedio (ARI)	Adenomas alto riesgo (AAR)	Cáncer invasivo (CI)	Negativas	Pendientes clasificar
Nº casos	230	240	119	37	384	33
Tasa (%)	9,1	9	4,4	1,5	15,2	1,23
VPP (%)	22	23	11,4	3,6	36,8	3,2
Tasa total adenomas (‰)	22,5					
VPP total adenomas (%)	56,4					

(Comunicación 590)

Además, es necesario concienciar a la población sobre la importancia y beneficios de este cribado con el fin de mejorar la tasa de participación.

#### Bibliografía:

- Red de programas de cribado de cáncer - Cáncer colorrectal: protocolos. <https://cribadocancer.es/protocolos-cancer-colorrectal/>
- Salas D. *Programa de Prevención de Cáncer Colorrectal de la Comunitat Valenciana*. Generalitat. Conselleria de Sanitat, 2012.
- Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario (Dirección General de Salud Pública). *Programa de Prevención de Cáncer Colorrectal de la Comunitat Valenciana-Informe provisional 2019-2021*. Generalitat. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2021.

591

### MORFOLOGÍA PREDOMINANTE DE HEMATÍES DISMÓRFICOS

Ó.D. Pons Belda, E. Martínez Sánchez, C. Rodríguez Rojas, A. López Gutiérrez, D. Balsells Rosello, E. Moreno Noguero.

*Hospital Can Misses, Eivissa.*

**Introducción:** La hematuria se define como la presencia de hematíes en la orina (>12 hematíes/ $\mu$ L en hombres o <30 hematíes/ $\mu$ L en mujeres o niños) ya sea visible en el estudio macroscópico o microscópico.

La morfología de los hematíes presentes en la orina aporta un valor orientativo sobre la localización de la lesión. Se pueden encontrar hematíes isomórficos y dismórficos. Estos últimos, presentan unas determinadas alteraciones en su forma y orientan hacia una potencial lesión de origen glomerular por alteración de la membrana basal glomerular. En general, se acepta: hematuria glomerular:  $\geq 80\%$  dismórficos o  $\geq 5\%$  acantocitos, hematuria no glomerular:  $\leq$

% Dismórficos	Anular	Anular y espiculado	Anular y multilobulado	Anular y vacío	Espiculado	Vacío	Vacío y espiculado	Vacío y multilobulado	No identificado
$\leq 20$	4,7			3,4	2,0	2,0			2,0
$>20$ y $<80$	23,6	4,7		26,4	0,7	8,1	0,7		8,1
$\geq 80$	2,7		1,4	4,7		1,4		0,7	2,7

Tabla 2.

20% hematíes dismórficos y hematuria de origen incierto:  $>20\%$  y  $<80\%$  hematíes dismórficos.

**Objetivos:** Conocer la morfología predominante de los hematíes dismórficos y el posible origen de las hematurias.

**Material y método:** Se analizaron un total de 464 peticiones en el periodo de un año (mayo 2022 - mayo 2023) procedentes de centros de salud (55.8%) y de distintos servicios de nuestro hospital: nefrología (30.4%), urología (4.7%), pediatría (4.5%) y otros (4.5%).

Para el análisis morfológico de los hematíes presentes en el sedimento se ha utilizado el método clásico en el que se concentra el sedimento 20 veces mediante centrifugación de la orina a 1500 rpm durante 5 minutos. Posteriormente, se pipetea 20  $\mu$ L del sedimento concentrado sobre un porta y cubre. La observación del sedimento se realiza mediante microscopía de contraste de fases con ocular 10X y objetivo

40X. Se hace un recuento de hematíes dismórficos e isomórficos y se informa el porcentaje de dismórficos y la morfología predominante.

**Resultados:** En 148 de las 464 peticiones (31.9%) se observaron hematíes dismórficos. En la tabla 1 se muestra la clasificación según el porcentaje de dismórficos.

En la tabla 2 están clasificados los hematíes dismórficos según morfología (expresado en porcentaje).

Además, en 16 de las 148 se objetivaron acantocitos o células G1 (10.8%; Tabla 3).

En la Tabla 4 se muestra las hematurias potencialmente compatibles con un origen glomerular según el porcentaje de dismórficos ( $\geq 80\%$ ) o de acantocitos ( $\geq 5\%$ ).

**Conclusión:** El sedimento de orina corresponde a la biopsia del tracto urinario. Es una prueba muy importante en la evaluación de los pacientes con enfermedad renal, en el estudio de las cristalurias, en el diagnóstico de infección del tracto urinario y aporta un valor orientativo sobre la localización de la lesión.

#### Bibliografía:

- Dalet Escribá, F., *Sedimento Urinario: Tratado y Atlas*, Safel, 2000
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R., Bruns, D. E. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4ª edición, Elsevier, 2006.

%Dismórficos	n	%
$\leq 20$	18	12,2
$>20$ y $<80$	106	71,6
$\geq 80$	24	16,2
<b>TOTAL</b>	<b>148</b>	<b>100</b>

Tabla 1.

Acantocitos (%)	n	%
$<5$	5	3,4
$\geq 5$	11	7,4
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>10,8</b>

Tabla 3.

Hematuria glomerular	n	%
$\geq 80$	24	16,2
$<80$ y $\geq 5$	8	5,4
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>21,6</b>

Tabla 4.

592

### NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL AGUDA INMUNOALÉRGICA ASOCIADA A CEFTRIAXONA: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Ruiz Sanjuán, I. Perez Lucendo, B. Otero Victorero, A. Ramírez De Cartagena Alonso.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** la nefritis intersticial aguda (NIA) es la tercera causa de deterioro renal agudo en pacientes hospitalizados. Se debe sospechar ante un deterioro de la función renal sin clara etiología. La reacción inmunoalérgica a fármacos es la causa más frecuente de NIA (60 %-70 %) siendo idiosincrásica. Los fármacos responsables más frecuentes son antibióticos (principalmente beta-lactámicos), AINEs, IBPs... pero cualquier fármaco puede ser susceptible de producirla.

Los síntomas se desarrollan de 1-7 días tras la administración del fármaco y cursan con fiebre, rash maculopapular y eosinofilia, raramente apareciendo en conjunto (<10 %). Esto se acompaña de fracaso renal agudo (FRA) con aumento de productos nitrogenados

Parámetros/días	+11	+16	+17	+19	+23	+25	+29	+39
Eosinófilos totales (0,2-0,5 miles/mm <sup>3</sup> )	0,45	0,58			0,85	0,2	0,23	0,43
Eosinófilos (0-6,5 %)	3,1	7,7			8,7	1,9	2,2	6,2
Urea (16,6-48,5 mg/dL)	17	79	77	110	86	89	67	34
Creatinina (0,7-1,2mg/dL)	0,4	3,18	3,02	2,67	2,07	1,48	1,07	0,53
FG (60-999 CDK-EPI)	123,77		20,52			48,61	71,95	110,25

(Comunicación 592)

y proteinuria pudiendo aparecer eosinofilia (>1 % de eosinófilos en orina). El diagnóstico definitivo se basa en el estudio histológico. El tratamiento conlleva la suspensión del fármaco sospechoso y administración de corticoesteroides.

**Caso clínico:** Acude a urgencias un varón de 66 años con tetraplejía que condiciona varios ingresos por úlceras por presión (UPP) sobreinfectadas e infecciones del tracto urinario de repetición sin enfermedad renal crónica conocida ingresando para desbridamiento quirúrgico por osteomielitis en articulación coxofemoral por UPP extensa. Como antecedentes destaca alergia a amoxicilina. Analíticamente al ingreso muestra PCR aumentada (30,84 mg/dL). En cultivo de la úlcera se aísla *S. constellatus*, *E. faecium* y *C. albicans* así como *B. fragilis* en hemocultivo. Comienza tratamiento antibiótico que se va ajustando según evolución clínica y antibiogramas. Una semana después se inicia tratamiento con ceftriaxona y metronidazol presentando al día siguiente rash pruriginoso similar a episodios previos de alergia a amoxicilina.

A los 5 días de ceftriaxona presenta eosinofilia, FRA AKIN-III y empeoramiento del perfil renal con aumento de creatinina, urea, ácido úrico y disminución del filtrado glomerular con excreción fraccional de sodio de 2,12 % sugiriendo un origen renal. Dados los antecedentes del paciente se sospecha de nefritis tubulointersticial aguda inmunoalérgica por ceftriaxona. En este contexto y con esta sospecha contactan con el laboratorio clínico para recuento de eosinófilos en orina.

Se realiza recuento de eosinófilos en orina tras

citocentrifugación de la orina, objetivándose un 3 %. Todo esto apoya el diagnóstico de reacción inmunoalérgica a ceftriaxona como origen del rash y el FRA. Se comienza tratamiento con corticoides y cambio de pauta antibiótica con mejora sintomática y analítica y resolución del FRA.

**Conclusión:** El caso revela la importancia de los parámetros analíticos para el diagnóstico de NIA farmacológica. La presencia de eosinófilos en orina, aunque inusual, si se presenta apoya el diagnóstico. El recuento de eosinófilos al microscopio es un procedimiento observador-dependiente y por tanto el entrenamiento y experiencia del analista son esenciales. Todo esto contribuye al tratamiento adecuado y precoz del paciente ante la sospecha de esta entidad.

#### Bibliografía:

- Caravaca F, Gonzalez E, Fernández G. Nefropatías Intersticiales. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día.
- Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 12-12, 2017,2046-2049.
- Plakogiannis R, Nogid A. Acute interstitial nephritis associated with coadministration of vancomycin and ceftriaxone: case series and review of the literature. Pharmacotherapy. 27-10, 2007,1456-61.

593

### RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE SEDIMENTO URINARIO EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS

V. Benito García, N.C. Canis Borja, M. Crespo Hernández, S. Obregón Muñoz, A. Romo Rivero, M.S. Gómez Holgado, M.F. García Codesal, J.C. Moyano Maza.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**Introducción:** La infección de tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia, potencialmente grave, por ello es necesario realizar un diagnóstico precoz en estos pacientes. Se debe descartar ITU en pacientes menores de 2 años con fiebre sin foco.

En nuestro centro se aplica un algoritmo de pruebas en cadena utilizando los siguientes criterios para el cribado con la tira reactiva, excepto para los niños menores de 2 años que se ven al microscopio todas las muestras de orina.

- Leucocitos (esterasa) > 15/μl (indicios)
- Hemoglobina > 10/μl (indicios)
- Nitritos +
- proteínas > 30 mg/dL
- pH > 8
- Turbidez y claridad anormal

**Objetivo:** Analizar la rentabilidad/rendimiento diagnóstico de la realización del sedimento de orina en niños menores de 2 años con un cribado de parámetros de sistemático de orina negativo.

**Material y métodos:** En el estudio se incluyeron muestras de orina de niños menores de dos años procesadas durante el periodo comprendido desde el 5 de julio de 2021 hasta el 15 de noviembre de 2022. Asegurando que el procesamiento preanalítico de las orinas se realiza de forma adecuada y sistematizada.

El procesamiento del sistemático y sedimento se realizó en analizador Atellica 1500 Urianálisis System o microscopía óptica manual con contraste de fases en el caso de muestras con volumen inferior a 2 ml.

**Resultados:** Se procesaron un total de 1026 sistemáticos de orina, 524 de los cuales eran negativos según el cribado realizado en nuestro laboratorio. Se realizó el sedimento según protocolo pactado con el Servicio de Pediatría y se encontraron:

- 7 pacientes, que representan el 1.3%, con sedimento clínicamente sugestivo de patología urinaria (Bacteriuria acompañada de leucocituria o hematuria).
- 25 pacientes, un 4.7 %, con bacteriuria sin leucocituria ni hematuria. 3 pacientes con presencia de cristales de oxalato cálcico dihidratado y 2 pacientes con presencia de cristales de fosfatoamónico magnésico

Estos datos representan un total de 6.1% de las muestras con cribado negativo analizadas.

A 17 pacientes se realizó cultivo de Orina, siendo 3 de ellos positivos.

**Conclusiones:** La tira reactiva ofrece un peor rendimiento diagnóstico en niños menores de dos años por la presencia de falsos negativos debidos a una mayor dilución de la orina de estos pacientes. Por eso, se recomienda realizar preferentemente un examen microscópico de la orina en este grupo de edad. En el examen microscópico del sedimento urinario la presencia de bacterias en el sedimento, tiene un cociente de probabilidad positivo (CPP) >10 para el diagnóstico de ITU, mientras que es >6 el de la observación de más de diez leucocitos por campo.

El examen general de orina es una prueba sencilla, fácil de realizar, asequible y de bajo costo. La relación coste/beneficio va siempre a favor del cribado y el bajo porcentaje de análisis del sedimento urinario y cultivo positivo de los niños menores de dos años con tira negativa afianza esta postura.

#### **Bibliografía:**

1. González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:91-108.
2. Lozano-Triana1 CJ: Examen general de orina: una prueba útil en niños *Urinalysis: a useful test in children diagnosis.* *Fac. Med.* 2016 Vol. 64 No. 1: 137-47

594

## **UTILIDAD CLÍNICA DE LOS PEPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN (GIP) EN LA MONITORIZACIÓN DE LA ADHERENCIA A LA DIETA SIN GLUTEN EN LA ENFERMEDAD CELIACA**

B. Ontañón Nasarre, J.M. Comino Cáceres, C. Cueto Felgueroso, A.M. Fernández Del Pozo, M. Blanco Colomo.

*Hospital 12 Octubre, Madrid.*

**Introducción:** La enfermedad celíaca es una enfermedad crónica intestinal frecuente en nuestro medio. Actualmente,

el único tratamiento disponible es la realización de dieta estricta sin gluten (DSG), aunque la adherencia a la misma no es de fácil cumplimiento ni bien realizada. Parece que los métodos tradicionales de control de la enfermedad (serología, encuestas dietéticas...) no son sensibles a pequeñas ingestas de gluten en la dieta, ni tampoco permiten detectar persistencia de la atrofia vellositaria, característica de esta enfermedad, por lo que se necesitan nuevos métodos objetivos y no invasivos que faciliten la monitorización a la DSG.

**Exposición del caso:** Mujer de 62 años acude al servicio de urgencias por dolor abdominal, vómitos y estreñimiento de varios días de evolución. No fiebre.

#### Antecedentes médicos:

- Enfermedad celíaca del adulto, en tratamiento con DSG y Budesonida oral.
- Tuberculosis intestinal correctamente tratada.
- Sarcoidosis con afectación pulmonar, cutánea y muscular.
- Estreñimiento crónico severo con múltiples episodios de obstrucción intestinal.
- Trastorno de la personalidad en seguimiento por Psiquiatría.

#### Historia actual

Se trata de una paciente con los antecedentes médicos descritos, que pese a realizar dieta sin gluten (DSG) presenta dolor abdominal, vómitos y estreñimiento de 10 días de evolución, por lo que desde el servicio de Urgencias se decide ingreso para descartar obstrucción intestinal, pautar tratamiento y ver evolución. En las pruebas complementarias realizadas durante su ingreso destacan: positividad de Anticuerpos antitransglutaminasa (39 .00 IU/m), en CT abdominal se observan hallazgos compatibles con enfermedad celíaca como asas yeyunales en límite alto de normalidad, pliegues prominentes en segmento yeyunal e importante atrofia de vellosidades intestinales; además se observan abundantes heces en marco cólico y sigma. Se realiza nuevo estudio para tbc que resulta negativo: Ante dichos hallazgos se solicita un estudio de Peptidos Inmunogénicos del Gluten (GIP) para valorar correcta adherencia a DSG, cuyo resultado fue positivo.

**Discusión:** Las gliadinas y gluteinas son componentes del gluten. En la digestión gastrointestinal, estas proteínas no se degradan totalmente, sino que quedan fragmentos más pequeños que pasan al intestino llamados Péptidos inmunogénicos del gluten (GIP). Estos GIP son los causantes de la lesión patológica intestinal de los pacientes celíacos.

Su determinación se realiza mediante inmunoensayos basados en anticuerpos monoclonales G12 y A1 reactivos frente a los péptidos 33 mer-like de la gliadina (principal fragmento inmunogénico del gluten). Se realiza con al menos dos muestras de heces y/o orina recogidas a días alternos.

Diversos estudios demuestran una elevada sensibilidad y especificidad para su detección, permitiendo interpretar en un resultado positivo la existencia de consumo involuntario de gluten.

**Conclusiones:** Los métodos actuales no parecen reflejar correctamente la adhesión de los pacientes celíacos a la DSG, por lo que el análisis de GIP podría ser una herramienta muy útil en el seguimiento de estos pacientes y la monitorización de la adherencia a la DSG. Permiten identificar el consumo de gluten que facilite reconducir el cumplimiento dietético y reducir la necesidad de estudios adicionales o pruebas invasivas en celíacos no respondedores a DSG.

595

**UTILIDAD DE LA IL-6 COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE GRAVEDAD EN PANCREATITIS AGUDA**

A. Cano Rodríguez, N.C. Tirado Uyuni, S. Prieto Menchero, A. Romero Gómez, I. Cano De Torres.

*Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada.*

**Introducción:** La guía Atlanta asocia la severidad de pancreatitis aguda con la falla orgánica persistente más allá de 48 horas. Existen varios sistemas de puntuación que utilizan parámetros clínicos y bioquímicos comunes para predecir su gravedad. Las puntuaciones de Ranson, Glasgow y APACHE II presentan limitaciones ya que necesitan 48 horas para completarse, y en ocasiones requieren un cálculo muy tedioso.

En los últimos años la determinación de IL-6 mediante ensayos automatizados la ha convertido en un interesante predictor de gravedad de pancreatitis aguda. Las ventajas de este biomarcador son su accesibilidad y rapidez, así como la posibilidad de emplearse en la ventana crítica que suponen las primeras 48 horas de diagnóstico de pancreatitis aguda.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de la IL-6 como marcador pronóstico precoz de gravedad en pancreatitis aguda.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo recogiendo datos de pacientes con diagnóstico de alta de pancreatitis aguda (código CIE10 que comience por K85) de enero de 2022 a marzo de 2023.

Una regla interna en nuestro sistema informático amplía IL-6 cuando la lipasa es >210 U/L (en la pancreatitis la lipasa en sangre aumenta hasta 3 veces por encima del límite máximo normal) y añade una prueba de verificación y chequeo técnico que dicta: "Los pacientes con pancreatitis e IL-6 elevada, presentan un peor pronóstico. El sistema ha ampliado la prueba IL6 ante un valor de lipasa >210 U/L. Comprobar que se ha pasado control de IL-6 en las últimas 24 horas y que se procesa la IL6 de manera automática (manual si el sistema de automatización no está activo)".

La medición de lipasa se realizó en el analizador AU5800 (Beckman Coulter®), mediante colorimetría cinética. La medición de IL-6 se realizó en el analizador DXI 800 (Beckman Coulter®) mediante un ensayo inmunoenzimático tipo sándwich.

Para el contraste de frecuencias se empleó el test Chi cuadrado. Primero los pacientes fueron clasificados en función de la presencia o ausencia de criterios gravedad (ingreso mayor a 5 días y/o estancia en UCI y/o éxitus). En segundo lugar en función del valor de lipasa >210 U/L o <210 U/L e IL6 >94 pg/mL o IL6 <94 pg/mL; el valor de corte de 94 pg/mL se obtuvo mediante una curva ROC con un área de 0,623 IC 95% (0,537-0,704) y una especificidad del 90,3%.

Para el análisis estadístico se emplearon los programas informáticos Excel®, SPSS® y MedCalc®.

**Resultados:** Se observa que con  $p < 0,05$  ( $\text{Chi}^2$  14,787  $p = 0,0001$ ), la asociación entre gravedad y lipasa es estadísticamente significativa.

De igual modo con  $p < 0,05$  ( $\text{Chi}^2$  4,185  $p = 0,041$ ), la asociación entre gravedad e IL-6 (punto de corte de 94pg/mL) resulta estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** La lipasa es un marcador muy sensible para la detección de pancreatitis aguda con unos niveles directamente proporcionales al grado de morbilidad.

La IL-6 supone un biomarcador más específico que la

lipasa, que con el punto de corte estudiado (>94pg/mL) puede ser de gran utilidad para predecir un pronóstico precoz de gravedad de pancreatitis, y con ello priorizar las acciones por parte del clínico.

**Bibliografía:**

- Rao SA, Kunte AR. Interleukin-6: An Early Predictive Marker for Severity of Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med.* 2017 Jul;21(7):424-428. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_478\_16. PMID: 28808361; PMCID: PMC5538089.
- Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Ceranowicz P, Pędziwiatr M, et al. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis? *International Journal of Molecular Sciences.* 2018 Jun 20;19(6):1820.
- Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, et al. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *Journal of Biomarkers.* 2015 Aug 5;2015:1-13.

596

**UTILIDAD DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA**

A. Sáez-Benito Godino<sup>1</sup>, O. Diz Mellado<sup>2</sup>, M.D.L.M. Calero Ruiz<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; <sup>2</sup>Hospital Alto Guadalquivir, Andujar.

**Introducción:** La Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII) es una inflamación crónica de origen desconocido. En los últimos años el tratamiento de la EII ha ido evolucionando y el tratamiento con adalimumab (ADA) e infliximab (IFX) son los dos fármacos biológicos de primera línea.

**Objetivos:** Analizar los resultados de la monitorización de biofármacos y sus anticuerpos en pacientes con colitis ulcerosa y su relación con la clínica.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de una única cohorte de pacientes con dicha patología que recibieron tratamiento con biosimilares: infliximab o adalimumab durante el año 2022.

Las variables demográficas y clínicas fueron recogidas de la historia clínica digital mientras que los datos analíticos se recabaron del SIL (Modulab). Se consideró respuesta clínica como la ausencia heces sanguinolentas, sin anemia, ni reactantes de fase aguda alterados.

La determinación de ADA, IFX así como sus anticuerpos se realizó mediante enzoinmunoanálisis y en niveles valle (justo antes de la siguiente administración).

Los valores óptimos terapéuticos para el ADA es de 5-12 µg/mL con un título de anticuerpos <3 mientras que para el IFX es de 1.5-7 µg/mL con titulación de anticuerpos <1.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se obtuvo una muestra total de 103 pacientes en tratamiento con alguno de los fármacos a estudio (ADA; n=16 e IFX; n=87). La mediana de edad fue de 41 ±10 años en el grupo de ADA y de 38±11 años en el grupo de IFX. El 52,5% y el 51,05% fueron hombres en el grupo de ADA y de IFX, respectivamente.

Con respecto a los resultados analíticos se observó:

- ADA: 7 pacientes en rango óptimo (43.75%) con respuesta adecuada y todos ellos con anticuerpos anti-adalimumab negativos. Los 9 restantes (56.25%)

presentaron niveles bajos, con anticuerpos positivos en 4 de ellos (44.4%) a los que se retiró el fármaco por falta de eficacia, en otros 4 (44.4%) se objetivó falta de adherencia al tratamiento por efectos adversos tipo hipersensibilidad y un único paciente (11.2%) mejoró clínicamente a pesar de tener niveles subóptimos.

- IFX: 51 pacientes (58.6%) presentaban niveles en rango óptimo y respuesta clínica aceptable, con niveles de anticuerpos negativos en todos ellos. En 18 pacientes (20.7%) se observó niveles bajos, con anticuerpos positivos en 6 de ellos (33.3%) sin mejoría clínica mientras que los motivos en los 12 restantes (66.7%) y con anticuerpos negativos fue diverso: reacciones adversas, olvido de la medicación, rechazo de la misma, etc. Por último, 18 pacientes (20.7%) presentaban niveles por encima del valor de referencia, con reacciones de hipersensibilidad en un 39%.

#### Conclusiones:

- La monitorización de fármacos nos ha permitido dar un servicio a la unidad de Digestivo de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas con respecto al tratamiento de esta patología. Aportando un dato objetivo para la retirada de estos fármacos en pacientes en los que la monitorización de los mismos y la presencia de anticuerpos apoyaban la no respuesta clínica.
- Aquellos casos de niveles subóptimos la realización de los anticuerpos genera una información muy valiosa para el seguimiento de los pacientes

#### Bibliografía:

1. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2179-2191.
2. Guo C, Wu K, Liang X, Liang Y, Li R. nfliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019;148:1044-1055.

597

### UTILIDAD DEL COBRE INTERCAMBIABLE RELATIVO (REC%) EN CASOS DE DUDOSO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE WILSON: NUESTRA EXPERIENCIA

R. Andreu Escrivá, C. Aguado Codina, J. Santes García, M. Berenguer Haym, M. Piqueras Rodríguez, M. Simó Castelló.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) es una patología del metabolismo del cobre (Cu) que genera una acumulación en diferentes órganos, principalmente en hígado. Se trata de un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por más de 700 mutaciones descritas en el gen ATP7B. El diagnóstico viene determinado por la integración de síntomas clínicos, estudio genético y bioquímico (escala Leipzig  $\geq 4$ ) [1]. Este último con ceruloplasmina y cobre séricos disminuidos ( $<20\text{mg/dL}$  y  $<62\mu\text{g/dL}$ , respectivamente), además de cupruria/24h y cobre intrahepático elevados ( $>100\mu\text{g}/24\text{h}$  y  $>250\mu\text{g/g}$ , respectivamente). Estas pruebas bioquímicas presentan muchas limitaciones, por lo que se

propone el cálculo del Cu intercambiable relativo (REC%), el cual por su alta sensibilidad y especificidad parece resultar prometedor en el diagnóstico de EW. Determinado por la fórmula:

$$\text{REC\%} = (\text{Cu}_{\text{exchange}} / \text{Cu total}) * 100$$

El  $\text{Cu}_{\text{exchange}}$  procede de la cuantificación del Cu libre y el unido lábilmemente a proteínas (no ceruloplasmina) en el plasma sobrenadante obtenido tras 1h de incubación con una solución de EDTA, y posterior ultrafiltración de la muestra diluida. El Cu total es el medido en el plasma original. Valores  $<18\%$  parecen excluir la enfermedad [2].

**Objetivos:** Evaluar el Cobre Intercambiable relativo (REC%) en casos con diagnóstico dudoso de EW por estudio genético negativo y/o ausencia de respuesta bioquímica al tratamiento instaurado y/o presentación clínica atípica.

**Material y método:** Se revisaron 6 pacientes con diagnóstico o sospecha de EW a los que se les solicitó el REC% por presentar cuadro clínico dudoso [presentación neurológica atípica (paciente 3), genética negativa (pacientes 1, 2 y 5) o heterocigosis (pacientes 4 y 6), ausencia de respuesta hepática (persistencia de Alanina Aminotransferasa  $\geq 1,5$  límite de normalidad)(pacientes 1 y 2)]  $\pm$  datos bioquímicos del metabolismo del cobre cercanos a rangos de normalidad, pese a la elevación notable del Cu intrahepático (pacientes 1 y 2, diagnosticados en 1997)  $\pm$  antecedentes familiares de EW (pacientes 5 y 6).

En todos ellos se estudiaron los valores de REC realizados en el laboratorio (Tabla1).

Paciente	Ceruloplasmina (mg/dL)	Cu sérico ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cupruria ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ )	Cu intrahepático ( $\mu\text{g/g}$ ) (Biopsia)	REC (%)
1	17	50	128	1.312	6,1
2	21	60	250	781	5,2
3	20	50	150	-	6,1
4	18	60	15	93	5,5
5	18	60	3,8	76	5,5
6	15	50	-	-	5,6

**Resultados:** Los resultados de REC% en los 6 pacientes fueron  $<18\%$  y permitieron al especialista excluir con mayor seguridad el diagnóstico de EW, retirar el tratamiento en los que lo estaban recibiendo sin consecuencias negativas tras un periodo de tiempo de al menos 1 año, y establecer diagnósticos alternativos, fundamentalmente esteatohepatitis no alcohólica.

**Conclusión:** La medición del REC por parte del laboratorio ha resultado una herramienta clave para el especialista en la exclusión de EW en pacientes con sospecha del mismo. Se requieren más estudios con mayor tamaño muestral para apoyar la rentabilidad, fiabilidad y valor predictivo negativo de este parámetro más accesible, menos invasivo y más barato en comparación con la cuantificación de cobre intrahepático y estudio genético.

#### Bibliografía:

1. Martínez-Morillo E. *Actualización en el diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson.* *Adv Lab Med*, vol. 3, no. 2, 2022, pp. 114-125.
2. Guillaud O. *Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease.* *Liver Int.* 2018 Feb;38(2):350-357.

839

**HALLAZGO DE CRISTALES DE BILIRRUBINA EN ORINA DE PACIENTE PROCEDENTE DE ATENCIÓN PRIMARIA**

Á. Arrabal Alonso, C. Andrés Ledesma, V. Marcos De La Iglesia, M. Díaz Ondina, B. Moreno González, M.T. García Valero, B. Casado Pellejero, A.I. García Sánchez.

*Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.*

**Introducción:** El análisis de orina tiene un importante papel en el screening y monitorización de diversos procesos patológicos.

La fracción de bilirrubina eliminada por orina es la bilirrubina directa, ya que se vuelve hidrosoluble al conjugarse con ácido glucurónico en los hepatocitos. Su detección en la tira reactiva puede ser reflejo de afectación hepática (colestasis, hepatitis, cirrosis...) más que de un proceso hemolítico, o aquellos procesos donde predomina la bilirrubina indirecta (urobilinógeno positivo en tira).

En el sedimento urinario, en los casos más graves, la bilirrubina suele teñir de amarillo otras estructuras, como células o leucocitos, e incluso pueden evidenciarse cristales de bilirrubina, como el caso que presentamos.

**Exposición del caso:** Paciente de 53 años con antecedentes de cirrosis hepática enólica, que acude a su médico de Atención Primaria por molestias abdominales de varios días a nivel de mesogastrio-epigastrio no irradiado, comenzando con ictericia generalizada, coluria sin acolia ni fiebre. Niega consumo de nuevos fármacos.

Al laboratorio llega muestra de orina, cuyo sistemático es marcadamente positivo (+++++) (valor de referencia: negativo) para hemoglobina y bilirrubina. En el sedimento se objetiva hematuria intensa y células epiteliales y de

transición aisladas teñidas de amarillo, junto a múltiples cristales de bilirrubina, lo que nos hace sospechar que el paciente tenga la bilirrubina en suero muy elevada. Al no disponer muestra de suero para comprobar los niveles de bilirrubina (bilirrubina total hace 3 meses 2.4 mg/dL, bilirrubina directa 1.2 mg/dL), éstos son informados para enfatizar la importancia del hallazgo y que se revalore al paciente.

Al día siguiente el paciente es remitido a Urgencias. En la analítica se evidencia una bilirrubina total de 19.7 mg/dL (0.3-1.2) con predominio de bilirrubina directa [13.2 mg/dL (0-0.3)]. Otros parámetros a destacar: Creatinina: 0.88 mg/dL (0.67-1.17), AST:331 U/L (2-37), ALT:102 U/L (19-70), GGT:208 U/L (15-73), FA:307 U/L (40-129). En el sedimento urinario, se vuelve a observar hematuria intensa y los cristales de bilirrubina. En la ecografía abdomino-pélvica se observa una importante dilatación de la vía biliar intrahepática y de ambos conductos hepáticos junto a vesícula biliar colapsada con presencia de litiasis. Los hallazgos sugirieron probable afectación tumoral de la vía biliar (tumor de Klatskin).

**Discusión:** Los cristales de bilirrubina se forman en orinas ácidas (pH <7) a partir de bilirrubina conjugada. Aparecen como complejos cristalinos formados por finos y pequeños ( $\leq 10 \mu\text{m}$ ) prismas aciculares agrupados en gavillas de color pardo-rojizo. Tienden a precipitar sobre otros elementos, como leucocitos o células, y bajo luz polarizada presentan una fuerte birrefringencia (patrones del amarillo al verde).

Su presencia en el sedimento urinario es un hallazgo anormal que debe incluirse en el informe de laboratorio, ya que puede ser de utilidad para el clínico al evidenciar un proceso hepático grave con grandes cantidades de bilirrubina conjugada en suero, como en este caso. Aunque en estos casos la ictericia es un signo importante, la fuerte positividad de la bilirrubina en orina junto a la presencia de estos cristales puede darle una orientación rápida al clínico para realizar pruebas complementarias.

## EXTRAANALÍTICA, GARANTÍA DE CALIDAD Y GESTIÓN

598

### ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE NT-PROBNP SOLICITADO DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

E. Colastra Ugena, M. Guerrero Llobregat, I. Pereira González, R. Gómez Molina, V. Martínez Madrid, E. Prada De Medio.

*Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.*

**Introducción:** El fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) es una hormona sintetizada y almacenada en los miocitos auriculares y ventriculares, que es secretada como respuesta a una disfunción ventricular. El aumento de la tensión arterial y la disminución del gasto cardíaco son las principales causas de la liberación de esta hormona.

El NT-proBNP tiene una función muy importante en el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca (IC), ya que tiene un papel fundamental en la homeostasis cardiovascular y en la regulación del volumen plasmático.

Se recomienda su determinación en pacientes con disnea que se encuentran en atención hospitalaria urgente y los que carecen de un diagnóstico previo de IC.

En atención primaria (AP), la petición de NT-proBNP es un criterio clínico. Se utiliza como apoyo en el diagnóstico de IC cuando hay controversias o cuando no existe un diagnóstico previo.

En el caso de pacientes diagnosticados con IC, no se debe utilizar como herramienta de seguimiento, sino que se deben seguir las guías clínicas publicadas.

**Objetivos:** Conocer el impacto que ha supuesto la integración del NT-proBNP en el catálogo de prestaciones de AP, así como el efecto de las acciones realizadas ante el aumento de la demanda.

**Material y método:** Se realiza un análisis retrospectivo en nuestro sistema de información del Laboratorio (SIL-Modulab Werfen®) del número de solicitudes de NT-proBNP por parte de AP, desde marzo de 2020 a marzo de 2023.

**Resultados:** En marzo de 2021 se incluyó en la cartera de servicios de AP la posibilidad de solicitud de NT-proBNP. Hasta esa fecha el número de solicitudes era de aproximadamente 7,58 peticiones/mes, tras dicha inclusión el número de peticiones se incrementó a 153,67 peticiones/mes.

Tras el análisis de la situación, se diseñaron estrategias siguiendo las Recomendaciones de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio y protocolos de adecuación de la demanda de NT-proBNP.

La intervención se realizó fundamentalmente a dos niveles:

1. Envío de informes recordatorios de las indicaciones de solicitud del NT-proBNP a través de la Dirección de la Gerencia.
2. Envío de estadísticas específicas por el Servicio para intentar detectar las desviaciones internas.

Examinamos la situación posteriormente a la intervención, observándose una disminución de las solicitudes hasta obtener una media de 117,25 peticiones/mes.

**Conclusión:** La determinación de NT-proBNP es una

herramienta muy útil en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con IC por lo que es importante que la prueba esté disponible tanto en atención especializada como en atención primaria. El médico solicitante debe tener los conocimientos suficientes tanto de la enfermedad, los métodos de medida y la interpretación de los resultados para un manejo correcto.

El uso eficiente de esta prueba hace necesario la creación de protocolos consensuados por todos los profesionales involucrados tanto de atención primaria, especializada y laboratorio, para establecer criterios de petición y no incurrir en un uso inadecuado.

#### Bibliografía:

- Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio; 2021.
- Pascual-Figal D. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. Revista Clínica Española. 2016;216(6):313-322.

599

### ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE PRUEBAS METABÓLICAS PARA EL MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

R. Andreu Escrivá, J.V. Marcos Tomás, D. Rausell Felix, J. Tortosa Carreres, M. Piqueras Rodríguez, A. Martínez Cerezuela, B. Laiz Marro.

*Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

**Introducción:** El DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, v5) define el trastorno del espectro autista (TEA) como un trastorno del comportamiento caracterizado por deficiencias en interacciones sociales y comunicación, con patrones restringidos de intereses, estereotipias y trastornos sensoriales. Su prevalencia general es del 1%, pudiendo aparecer de forma sindrómica (TEA-S, asociado a diversas manifestaciones como epilepsia, dismorfias...) o no sindrómica (TEA-NS, idiopático)<sup>(1)</sup>. El análisis metabólico debería circunscribirse a TEA-S, estudio genético negativo y resonancia magnética cerebral normal o que sugiera metabolopatía<sup>(2)</sup>, pero la realidad es un número apreciable de peticiones con TEA-NS y un amplio y variable abanico de pruebas.

**Objetivos:** Mejorar la rentabilidad diagnóstica del proceso actual de análisis metabólico para el despistaje etiológico de pacientes con TEA.

**Material y método:** Se incluyeron todas las solicitudes con sospecha o diagnóstico de TEA, recibidas entre 03/2022-03/2023, procedentes de pediatría/neuropediatría de hospitales de la Comunitat Valenciana. Actualmente cribamos, filtrando aquellas peticiones de otras procedencias o sin historia clínica.

Evaluamos los datos aportados en las historias clínicas, basándonos en el DSM-V, para diferenciar TEA-S y TEA-NS. Fue una limitación la información insuficiente de otros hospitales.

Retrospectivamente, revisamos las pruebas asociadas a nuestro laboratorio de metabolopatías, en suero<sub>(s)</sub>, orina<sub>(o)</sub>, sangre en papel<sub>(sp)</sub> o sangre total<sub>(st)</sub>: aminoácidos (AA<sub>s</sub>, AA<sub>o</sub>), acilcarnitinas (AC<sub>sp</sub>), actividad biotinidasa (BD<sub>sp</sub>), isoformas de la transferrina (CDG<sub>s</sub>), esteroides (EST<sub>s</sub>), ácidos grasos



cadena muy larga (AGCML<sub>s</sub>), ácidos orgánicos (AO<sub>o</sub>), purinas y pirimidinas (PP<sub>o</sub>), guanidoacetato y creatina (GC<sub>o</sub>), mucopolisacáridos (MP<sub>o</sub>), oligosacáridos (OS<sub>o</sub>), lactato/piruvato (LP<sub>st</sub>). Valoramos el análisis de sus resultados en 2 grupos: A-Sin alteraciones o no significativas y B-Alteraciones confirmadas, con genética asociada o pendiente. El análisis comparativo entre series se realizó mediante el test de Fisher para variables cualitativas.

**Resultados:** Se evaluaron 79 pacientes de edades comprendidas entre 1-14 años. El porcentaje de pruebas metabólicas solicitadas, se agrupa en escala descendente: >90(AC<sub>sp</sub>, AA<sub>s</sub>); ≈66%(AO<sub>o</sub>); ≈50%(AA<sub>o</sub>, GC<sub>o</sub>, CDG<sub>s</sub>, BD<sub>sp</sub>); ≈33%(PP<sub>o</sub>, OS<sub>o</sub>, MP<sub>o</sub>, LP<sub>st</sub>); <12%(EST<sub>s</sub>, AGCML<sub>s</sub>).

Las pruebas alteradas en los 3 casos del grupo B fueron AA<sub>s+o</sub>, LP<sub>st</sub> y AO<sub>o</sub>. Éstas, junto a AC<sub>sp</sub>, estuvieron también implicadas en otras alteraciones iniciales no confirmadas. La distribución de pacientes según los grupos de valoración analítica vs tipos de TEA y la comparación entre series y riesgo relativo (RR) en base a la serie alterada, fue:

	TEA-total	TEA-S	TEA-NS		p	RR	IC(95%)
<b>Grupo A</b>	76 (96.2%)	31 (93.9%)	45 (97.8%)	<b>TEA-S vs TEA-NS</b>	0.59	2.77	0.01-6.98
<b>Grupo B</b>	3 (3.8%)	2 (6.1%)	1 (2.2%)	<b>TEA vs TEA-NS</b>	1.00	1.75	0.14-95.25

Pese a no observar diferencias significativas entre series (el número de casos es reducido), cabe destacar que el RR de TEA-S es de 2.77 respecto a TEA-NS.

#### Conclusión:

- El sistema de cribado de demanda actual para TEA es mejorable, pues el empleo inicial de un perfil heterogéneo y amplio de pruebas, no es diagnósticamente rentable.
- Promover, con los servicios remitentes, la aplicación de criterios DSM-V que diferencie TEA-S y TEA-NS, así como el uso de pruebas metabólicas principalmente para TEA-S, definiendo un perfil básico (AC<sub>sp</sub>, AA<sub>s</sub>, AO<sub>o</sub> y LP<sub>st</sub>) y justificando individualmente cualquier posible ampliación.

#### Bibliografía:

- Guía de Consulta de los Criterios diagnósticos del DSM-V. Arlington: American Psychiatric Association; 2014.
- Campistol J. *Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders*. Dev Med Child Neurol. 2016 Aug; 58(8):842-7.
- Žigman T. *Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention*. Front Neurosci. 2021 May 28; 15:673600.

600

### ADECUACIÓN DE LA DEMANDA EN FUNCIÓN TIROIDEA. OPTIMIZACIÓN DE RECURSOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

D. Melguizo Melguizo, M.P. Picazo Perea, R. Martínez Manzanal, I. Linde Rubí, M. Abreu Di Berardino, A. Asenjo Villamayor, A. Cosmen Sánchez.

Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

**Introducción:** Se habla de adecuación de la demanda en el Laboratorio Clínico a “hacer” toda actividad metrológica que aporta valor y “no hacer” aquellas actividades que no aportan valor a la salud del paciente, avalado por la evidencia científica. Entre las recomendaciones de “no hacer” elaboradas por las sociedades científicas de laboratorio está: “No realizar estudios de cribado de función tiroidea a paciente ingresados, y en ambulatorios determinar solo TSH, pudiendo ampliar T4L cuando proceda”. Para evaluar el correcto ajuste a esta recomendación, nuestro laboratorio mide una serie de indicadores y se compara con otros laboratorios a través de un programa de evaluación de adecuación de la demanda a nivel nacional (PEAD).

**Objetivo:** Comprobar el impacto de la aplicación de medidas de adecuación de la demanda, en relación a la recomendación de “no hacer” anteriormente citada.

**Material y métodos:** Se midieron los siguientes indicadores en los años 2021 y 2022:

- Porcentaje de determinaciones de TSH de pacientes ambulatorios respecto al total informadas.
- Ratio de determinaciones informadas de T4L respecto al de TSH.
- Número de determinaciones informadas de T4L por cada 1000 habitantes.
- Número de determinaciones informadas de TSH por cada 1000 habitantes.

En ambos años las T4L fueron ampliadas por el facultativo de laboratorio cuando procedía (TSH alterada sin análisis previos). En el segundo año, además, se aplicó la medida de no realizar TSH a pacientes que tuvieran resultados normales en el último año sin justificación clínica.

El objetivo deseable se establece con valores de los indicadores superiores al percentil 75 (p75), obtenido entre los participantes del PEAD.

#### Resultados:

INDICADOR	AÑO 2021	AÑO 2022	P75
1	96.6	96.8	> 95%
2	0.32	0.31	< 0.45
3	138	125	< 150
4	431	401	<425

**Conclusiones:** En el indicador 1 se cumple el objetivo deseable en ambos años, ya que a pesar de que no se restringen las peticiones a ingresados, el porcentaje de determinaciones es mucho mayor en pacientes ambulatorios. Los indicadores 2 y 3 también están dentro de los estándares establecidos, debido a que la restricción para la determinación de T4L, estaba presente en ambos años. El indicador 4 no cumplía el objetivo en el año 2021, pero tras la medida de adecuación de la demanda adoptada (no realizar TSH con resultados normales en el último año), se alcanzó el objetivo deseable.

La finalidad de implantar y aplicar medidas de adecuación de la demanda como las que se muestran en el presente trabajo es utilizar de manera inteligente los recursos que nos da un laboratorio proactivo para lograr la mejor prestación posible a nuestros pacientes.

#### Bibliografía:

- Thyroid disease: assessment and management NICE guideline 2019. 2019.
- LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2015;162(9):641-50.

3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028.

## 601

### ADECUACIÓN DE LA DEMANDA EN LA SOLICITUD DE LIPASA Y AMILASA

P. Martín Audera, B.A. Lavín Gomez, M. Reguera Cabezas, F. Pons Vidal, R. Madrigal Fontaneda, M. Ormazabal Monterrubio.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** Actualmente, las estrategias de gestión de la demanda en laboratorios clínicos suponen una necesidad cada vez mayor, con el objetivo de reducir recursos manteniendo la calidad asistencial y evitar procesos innecesarios a los pacientes.

La determinación de amilasa y lipasa se recomienda fundamentalmente para el diagnóstico de pancreatitis agudas. El diagnóstico se establece si cumplen dos de tres criterios: dolor epigástrico irradiado en cinturón, elevación 4 veces el límite superior de referencia de amilasa o imagen compatible.

Ambas enzimas se elevan a la vez, pero la lipasa permanece más tiempo elevada por lo que su uso se limita fundamentalmente al diagnóstico de pancreatitis en fase tardía, cuando la amilasa es negativa.

En nuestro laboratorio se han multiplicado las solicitudes de amilasa y lipasa de manera conjunta en los últimos 2 años en este contexto clínico.

**Objetivos:** Evaluar en el contexto de sospecha de pancreatitis la idoneidad de solicitud simultánea, o secuencial con algoritmo, de amilasa y lipasa.

**Material y método:** Se realizó un estudio retrospectivo sobre las analíticas solicitadas en nuestro hospital, que incluían petición de amilasa y lipasa conjuntamente.

Estas determinaciones se realizan en el equipo AtellicaCH (Siemens) con reactivos no específicos. Valores de referencia (VR) en nuestro laboratorio: amilasa: 30-118 U/L y lipasa: 5-60 U/L.

Los datos se obtuvieron mediante exportación desde el programa Modulab-3 (Werfen), entre 01/05/2022 y 30/04/2023. Se incluyeron todas las edades y procedencias.

**Resultados:** Se realizaron, durante ese periodo, 11337 determinaciones de amilasa y lipasa conjuntamente. La concordancia en ambas enzimas fue: 87.4%, un 6.9% en el grupo de amilasemia negativa lipasa positiva (Tabla 1).

**Tabla 1: Total.**

	Lipasa+	Lipasa-	Total
<b>Amilasa+</b>	837(7.4%)	640(5.6%)	1477(13%)
<b>Amilasa-</b>	786(6.9%)	9074(80.1%)	9860(87%)
<b>Total</b>	1623(14.3%)	9714(85.7%)	11337

+: superior al VR; -: inferior al VR

Se observó empíricamente que, dentro de este grupo amilasemia negativa/lipasa positiva, un punto de corte de amilasemia de 70 U/L, podría ser óptimo para la gestión de demanda de la lipasa (Tabla 2).

**Tabla 2: Amilasas negativas.**

	Lipasa+	Lipasa-	Total
<b>[70-118]</b>	570(5.8%)	3101(31.5%)	3676(37.3%)
<b>&lt;70</b>	216(2.2%)	5973(60.5%)	6184(62.7%)
<b>Total</b>	786(7.9%)	9074(92%)	9860

+: superior al VR; -: inferior al VR

Aunque un 1.9% del total de solicitudes son amilasa negativo, lipasa positivo, la mayoría de las 216 lipasas positivas se encontraban cercanas al VR, y aquellas que se encontraban más elevadas el diagnóstico final no fue de pancreatitis aguda.

**Conclusión:** Aunque la amilasa se puede elevar en procesos donde haya inflamación en las glándulas salivales y la lipasa se pueda elevar secundariamente a tratamientos farmacológicos, las guías clínicas recomiendan la realización exclusiva de la amilasa ante sospecha de pancreatitis.

Para realizar gestión de la demanda y evitar análisis redundantes, se propone un algoritmo diagnóstico: rechazar peticiones de lipasa si amilasa positiva, y realizar sólo aquellas en las que la amilasa negativa estuviera entre 70-117 U/L, dejando abierta la opción de ampliación de la determinación de lipasa bajo petición del clínico.

Con esta propuesta, en lugar de 11337 determinaciones de lipasa, habría una reducción del consumo de 7661 determinaciones, un 67,6% menos.

#### Bibliografía:

- Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico. Consideraciones sobre la implantación de sistemas automatizados. Recomendación 2013. SEQC.

## 602

### ADECUACIÓN DE LA DEMANDA PARA LA HbA1c EN ATENCIÓN PRIMARIA Y ESPECIALIZADA EN UN HOSPITAL COMARCAL

C. López García, R. Martínez Manzanal, D. Melguizo Melguizo, A. Cosmen Sánchez, P. Picazo Perea, I. Linde Rubí.

*Hospital Santa Bárbara, Puertollano.*

**Introducción:** La hemoglobina glicada (HbA1c) es un magnífico indicador para seguimiento de pacientes diabéticos (PD) ya diagnosticados. Su solicitud inapropiada hace necesarias estrategias de gestión de la demanda. La Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de laboratorio (AEBML) recomienda **No hacer HbA1c:**

- En el cribado de Diabetes Mellitus. (1,3).
- Más de dos veces al año en PD con buen control clínico y metabólico. Si procede realizar la determinación con mayor frecuencia, no hacerlo con periodicidad inferior a tres meses (2).

**Objetivo:** Implantar un protocolo de adecuación para la solicitud de HbA1c.

Análisis del impacto.

**Material y métodos:**

#### 1. Protocolo de trabajo:

- Se crea en el SIL una regla inteligente que introduce un comentario automático de "Justificar petición" en las HbA1c solicitadas antes de 3

- meses.
- b. El FEA criba el resto de peticiones realizando los pasos siguientes:
    - i. ¿2 glucosas  $\geq 126$  mg/dl en ayunas o 2 glucosas  $\geq 200$  mg/dl?
      1. Si: Hacer HbA1c.
      2. NO: Revisar HbA1c.
    - ii. ¿HbA1c  $\geq 6.5$ ?
      1. Si: Hacer HbA1c.
      2. No: Revisa en el Visor Clínico los informes de especializada y la medicación.
    - iii. ¿Diabético y/o recibe medicación hipoglucemiante?
      1. Si: Hacer HbA1c.
      2. No: Poner comentario "No Procede".

**2. Indicadores:**

- **A:** % HbA1c solicitadas a pacientes no diabéticos.
- **B:** % HbA1c solicitadas a PD antes de 3 meses
- **2.3\*:** Número de pacientes (P) con peticiones de HbA1c por 1.000 habitantes (h).
- **2.4\*:** Ratio de determinaciones (det) informadas de HbA1c respecto al número de pacientes con petición de HbA1c.
- **2.6\*:** Número de pacientes con dos o tres determinaciones informadas por año en rango no patológico por 1.000 habitantes.
- **2.8\*:** Número de determinaciones informadas de HbA1c por 1.000 habitantes.

\*Indicadores AEBML.

**Resultados:**

- Población protegida del área: 71.154.
- N° de diabéticos estimados en función de la prevalencia de diabetes en el área: 6162.

INDICADOR	OBJETIVO DESEABLE	SIN ADECUACIÓN DE DEMANDA		CON ADECUACIÓN DE LA DEMANDA
		2021	2022	1er Cuatrimestre 2023
<b>A</b>		-	-	38,28%
<b>B</b>		-	-	5,72%
<b>2.3</b>	$\leq 140$ p/1.000 h	154,45	176	129
<b>2.4</b>	$\leq 1,35$	1,24	1,28	1,15
<b>2.6</b>	$\leq 20$ p/1.000 h	34,18	19	13
<b>2.8</b>	$\leq 185$ det/1.000 h	191,56	226	148

**Conclusiones:**

1. El 38,28% de las HbA1C se solicitan como cribado a pacientes no diabéticos y el 5.72% a PD antes de 3 meses.
2. La adecuación ha supuesto:
3. **La optimización de recursos** e indirectamente una **gran mejora para la calidad de vida de los pacientes** disminuyendo el sobrediagnóstico.
4. **Mejora significativa de:**
  - i. **Los indicadores de proceso: 2.3 y 2.4,** alcanzado el objetivo deseable de estar por debajo de 140 pacientes con petición de HbA1C /1.000 h, y un ratio  $\leq 1,35$  determinaciones informadas de HbA1c respecto al número de pacientes con petición de HbA1c.
  - ii. **El indicador de salud: 2.6,** logrando estar muy por debajo del objetivo deseable al tener 13 pacientes con 2 o 3 determinaciones informadas por año en

rango no patológico por 1.000 habitantes.

- iii. **El indicador de actividad 2.8,** disminuyendo el número de determinaciones informadas de HbA1c por 1.000 habitantes a 148.

**Bibliografía:**

1. *American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 2021;46(Supplement 1:s19-s40.*
2. *Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10:45.*
3. *Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41(2):255-323.*

**603**

**ADECUACIÓN DE LA DEMANDA: DETECCIÓN DE HIPOMAGNESEMIA EN PACIENTES CON HIPOCALCEMIA Y/O HIPOPOTASEMIA**

S. Yáñez Soria, J. Clofent Torrentó, G. Rivas Cuevas, L. Ballesteros Merchán, I. Valle T-Figueras, A. Ruiz Ripa.

*Consorci Sanitari del Maresme, Mataró.*

**Introducción:** Tanto la hipocalcemia como la hipopotasemia son alteraciones bioquímicas que pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente. Ambas son difíciles de corregir si el paciente presenta a la vez hipomagnesemia, por lo que ante la detección del déficit de cualquiera de estos dos electrolitos es importante medir también la concentración de magnesio en suero antes de iniciar el tratamiento.

Además, en el caso de la hipocalcemia, también se debe tener en cuenta la concentración de albúmina sérica del paciente, ya que el calcio biológicamente activo es el que no está unido a albúmina.

**Objetivo:** Establecer un protocolo de adecuación de la demanda añadiendo la determinación de magnesio ante la detección de hipocalcemia y/o hipopotasemia en suero.

**Material y métodos:** Se diseñó el siguiente protocolo, que se aplicó durante la validación de resultados en el área de bioquímica de rutina de nuestro laboratorio:

“Añadir Magnesio en suero si:

1. Potasio  $< 2,5$  mmol/L y no tiene solicitud de magnesio en el último mes.
2. Si calcio Total  $< 6,6$  mg/dL y tiene albúmina sérica en la misma petición  $\rightarrow$  añadir calcio corregido por albúmina  $\rightarrow$  si éste es  $<$  al límite inferior de referencia (8,6 mg/dL) y no tiene solicitud de magnesio en el último mes  $\rightarrow$  añadir magnesio”.

**Resultados:** Se añadieron un total de 30 magnesios a pacientes ingresados (10 con hipocalcemia, 13 con hipopotasemia y 7 con ambos déficits). Se detectaron 20 hipomagnesemias (66,7%), 6 de ellas (20%) con un resultado considerado crítico ( $< 1$ mg/dL) que se informó al clínico por vía telefónica.

**Conclusiones:** La implantación de este protocolo ha permitido detectar hipomagnesemias en un alto % de pacientes (algunas incluso consideradas valor crítico). Esto ha permitido iniciar antes los tratamientos de suplementación

y, por tanto, revertir de manera más efectiva las hipocalcémias e hipopotasemias de estos pacientes.

Ante la eficacia de los resultados obtenidos y esperando aumentar el número de pacientes beneficiados por este protocolo, lo hemos ampliado de la siguiente manera:

“Añadir magnesio en suero si:

1. Potasio < 3,5 mmol/L y no tiene solicitud de magnesio en la última **semana**
2. Si calcio Total < 8,8 mg/dL → **añadir albúmina sérica** y calcio corregido por albúmina → si éste es < al límite inferior de referencia (8,6 mg/dL) y no tiene solicitud de magnesio en la última **semana** → añadir magnesio”.

#### Bibliografía:

- Cooper MS, Gittoes NJ. **Diagnosis and management of hypocalcaemia.** *BMJ.* 2008 Jun 7;336(7656):1298302. doi: 10.1136/bmj.39582.589433.BE. Erratum in: *BMJ.* 2008 Jun 28;336(7659): doi: 10.1136/bmj.a334.
- Whang R, Whang DD, Ryan MP. **Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency.** *Arch Intern Med.* 1992 Jan;152(1):405.

## 604

### ANÁLISIS DE LA GESTIÓN DE LA DEMANDA DE VITAMINA D

A. Jordano Montilla, C. García Rabaneda, M. Ruiz Artero, F. Gascón Luna.

*Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco.*

**Introducción:** En los últimos años, la evidencia nos ha desmontado conceptos que potencian la idea de que cuantas más cosas hagamos, mayor será la capacidad para controlar la enfermedad. Hacer más cosas no significa mejores resultados, es más, puede aumentar la incertidumbre e incluso generar daños.

Siguiendo estas recomendaciones, uno de los parámetros en el que tomamos esta iniciativa fue la vitamina D. Varios estudios han relacionado el déficit de vitamina D con distintas enfermedades, por lo que la demanda de este parámetro se ha incrementado en los últimos años.

Debido a la alta demanda sin justificación de vitamina D y al elevado coste económico que supone al laboratorio, decidimos no realizar dicha prueba en un plazo de 90 días de un resultado previo, según recomiendan las guías clínicas. Para ello introducimos en nuestro SIL la siguiente regla de repetición: “Prueba repetida antes del plazo establecido: 90 días desde la última determinación”.

**Objetivo:** Analizar la evolución de las peticiones de vitamina D desde la introducción de la estrategia del intervalo mínimo de repetición, en marzo del 2022, hasta marzo del 2023, valorando el impacto en el cambio de hábitos de los peticionarios.

**Material y métodos:** Se analizaron las solicitudes de vitamina D del periodo de tiempo comprendido desde marzo del 2022 hasta marzo del 2023 (N=9477). Las peticiones procedían tanto de atención primaria como especializada.

Se realizó un análisis de las peticiones de vitamina D que no cumplían el intervalo mínimo de 90 días para su repetición. Evaluamos número, tendencia y coste económico.

**Resultados:** Del total de peticiones recibidas de

vitamina D, 349 (3,6%) no cumplían los tiempos mínimos de repetición que establecen las guías clínicas, por lo que fueron rechazadas.

La determinación de vitamina D; tiene un precio directo de 4,37 euros por determinación (sin contar calibraciones, controles, personal, etc.), por lo que se evitó un gasto innecesario 1.525,13€.

Se observó que en el primer mes completo de aplicación de la regla hubo 26 rechazos y en el último mes revisado, los rechazos fueron 17. Desde el inicio de la puesta en marcha de la regla se ha conseguido reducir el número de peticiones realizadas antes de tiempo en un 35%.

**Conclusiones:** En nuestro área sanitaria, el exceso de peticiones de vitamina D, no es tanto por la solicitud antes del tiempo mínimo de repetición (solo 3,6%), si no por la realización de cribados de Vitamina D en población sana o en individuos que no pertenecen a grupos de riesgo.

Cabe destacar que, además de evitar un gasto no justificado, este protocolo ha permitido mejorar la actitud del peticionario, al disminuir el número de repeticiones innecesarias con el paso del tiempo. Este cambio es uno de los objetivos principales de las reglas de gestión de la demanda.

El papel del facultativo del laboratorio clínico en la gestión de la demanda analítica para adecuar las solicitudes a la evidencia científica es clave en el ámbito sanitario, que busca la optimización de los recursos y la eficiencia.

#### Bibliografía:

- Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. ISBN 978-84-18547-80-5. Editado por la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio. 2021.

## 605

### ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL N-TERMINAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

P. Duarte García, E.A. López Jiménez, C. Cueto-Felgueroso Ojeda.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** El péptido natriurético cerebral (BNP) es una hormona secretada por los miocitos ventriculares en respuesta al estiramiento miocárdico. Su almacenamiento es en forma de pro-BNP para, en el momento de su excreción, dividirse equimolarmente en la porción N-terminal inactiva (NT-proBNP) y el BNP activo. La NT-proBNP presenta una vida media más larga, valores plasmáticos superiores y mayor estabilidad que la BNP. Por ese motivo suele ser esta porción aminoterminal la elegida como biomarcador para el cálculo del riesgo de insuficiencia cardíaca (IC).

Nuestro laboratorio de Bioquímica Urgencias está encuadrado en la estructura organizativa de un hospital de tercer nivel, teniendo diferentes acuerdos con el servicio de Urgencias para la determinación, petición, rechazo y ampliación de las diferentes pruebas de la cartera de servicio. Hasta enero de 2023 se tenía establecida la comunicación vía telefónica con el laboratorio para la petición de NT-proBNP, consensuando ambos servicios establecer, a partir de dicha fecha, la posibilidad de petición electrónica además de rechazar aquellas solicitudes de NT-proBNPs con un resultado previo de menos de 72 horas.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es el análisis de las consecuencias del cambio de petición telefónica a petición electrónica de la NT-proBNP por parte del servicio de Urgencias.

**Materiales y métodos:** Para la recogida de datos se ha exportado una búsqueda en el datawarehouse Omnium (Roche®) de las NT-proBNPs solicitadas desde Urgencias entre enero de 2022 y abril de 2023. Posteriormente se ha calculado el porcentaje mensual de pacientes clasificados según los puntos de corte en función de la edad que la Sociedad Española de Cardiología propone para descartar o valorar una posible IC aguda (ICA)(Tabla 1).

Probabilidad	<50 años	50-75 años	>75 años
Baja	<300 pg/mL	<300 pg/mL	<300 pg/mL
Alta	>450 pg/mL	900 pg/mL	1800 pg/mL

**Resultados:** Si se compara la diferencia porcentual del número total de determinaciones de NT-proBNP solicitadas por el servicio de Urgencias en los meses con total implantación de la petición electrónica (febrero, marzo y abril de 2023) con sus análogos de 2022, observamos un aumento medio del 42,9%.

Cuando contextualizamos este incremento en relación al porcentaje de resultados de pacientes clasificados según su probabilidad de ICA (Tabla 2), detectamos un descenso del 17% en el grupo con alta probabilidad desde la implantación de la petición electrónica en relación al mismo periodo de 2022, ligado a un aumento en el porcentaje de pacientes con baja probabilidad de ICA.

		2022	2023
Probabilidad de IC aguda (%pacientes)	Alta	53,97	44,79
	Media	28,96	31,42
	Baja	17,07	23,78

**Conclusión:** La petición electrónica ha permitido disminuir los tiempos de respuesta de los laboratorios, además de minimizar los posibles errores humanos derivados de un proceso más manual y complejo. No obstante, este sistema también presenta desventajas, puesto que en muchas ocasiones desemboca en una solicitud desmesurada y no justificada de pruebas. En estos casos cobran importancia las reglas de rechazo, herramientas indispensables en la adecuación de la demanda.

**Bibliografía:**

- Heras Benito M, Utilidad clínica del NT-PRO-BNP en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y en hemodiálisis, Nefrología, volumen 25 - número 6, 2005, páginas 698-702.

606

**ANÁLISIS DEL TIEMPO DE RESPUESTA DEL LABORATORIO CENTRAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

M. Rodríguez García, E. Espelosín Ortega, F. Gómez Bernal, E. Laburu Dañobeitia, Y. Fernández Cladera.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

**Introducción:** En nuestro hospital históricamente las extracciones de los pacientes hospitalizados las realizaban carros con personal de enfermería del laboratorio. Para mejorar los tiempos de respuesta se propone que las extracciones las realice el personal de enfermería de las plantas. Esto se lleva a cabo en dos fases: en el año 2022, se asumen las extracciones de la mitad de las plantas y en el año 2023 la otra mitad. Se decide analizar cómo afecta al tiempo de respuesta del laboratorio.

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio es analizar el tiempo de validación del laboratorio en función de cual sea el procedimiento de extracción de las muestras.

**Materiales y métodos:** Se estudian los tiempos registrados de la llegada y validación de las muestras en tres periodos diferentes: junio de 2019, las muestras eran extraídas por carros (n=1136); enero de 2023 (n=713), eran extraídas la mitad de la planta (lado par) por carros y la otra mitad por enfermería; y en abril de 2023 (n=630), cuando ya estaba establecida la extracción total por parte de las plantas.

Los parámetros estudiados son la glucosa, la creatinina y el hemograma.

**Resultados:** Se calculó la hora media de recepción de la muestra, la hora media en la que el informe estaba disponible mediante autovalidación o mediante validación facultativa para cada parámetro (glucosa, creatinina y hemograma) y el tiempo medio de validación, y se obtuvieron los siguientes resultados:

	Junio 2019	Enero 2023	Abril 2023
Hora media de llegada de muestras	9:44	9:06	8:59

		GLUCOSA	CREATININA	HEMOGRAMA
Hora media a la que el informe está disponible por autovalidación	Junio 2019	11:51	11:49	-
	Enero 2023	10:28	10:29	-
	Abril 2023	10:59	10:59	-
Hora media a la que el informe está disponible por Validación facultativa	Junio 2019	12:04	11:53	10:55
	Enero 2023	11:24	10:48	10:26
	Abril 2023	11:29	11:08	10:51

	Junio 2019	Enero 2023	Abril 2023
Tiempo medio de validación (min)	113	107	130

En el caso de la glucosa y la creatinina, observamos que el primer cambio que se estableció en enero de 2023 muestra una gran reducción del tiempo de respuesta, tanto por autovalidación como por validación facultativa. Sin embargo, establecer la extracción completamente por el personal de planta no muestra un gran cambio, aunque sí se consigue reducir los tiempos de respuesta.

Por el contrario, los datos del hemograma nos revelan que para estas muestras no existen diferencias importantes según el método de extracción.

En general, el tiempo de validación no muestra grandes variaciones y, además, estas pueden estar influenciadas por el tamaño muestral.

**Conclusión:** Al modificar el procedimiento de extracción hemos conseguido reducir tanto la hora media de llegada de las muestras como el tiempo de respuesta. Si bien es cierto, que al analizar los datos en profundidad vemos necesario implantar un cambio en la dinámica de validación, para optimizar completamente el proceso analítico.

**Bibliografía:**

- Formoso Lavandeira, María Dolores, et al. "Gestión de los procesos preanalíticos en los laboratorios clínicos según los requisitos de la Norma UNE-EN ISO 15189: 2013. Recomendación (2015)." *Rev. lab. clín* (2016): 189-194.
- Hernández, Angel San Miguel, et al. "Minimización de errores preanalíticos y su repercusión en el control del laboratorio clínico." *Revista del Laboratorio Clínico* 11.1 (2018): 51-58.3.

607

### APLICACIÓN DE LA ESCALA DE WELLS PARA LA ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DEL DíMERO D EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

C. Hernández Hernández, J. Ferriz Vivancos, A. Sierra Rivera, X. Galiana Vallés, A. Comes Raga, Y. Pastor Murcia.

*Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.*

**Introducción:** El dímero D (DD) se utiliza en la práctica clínica por su elevado valor predictivo negativo en el algoritmo de exclusión del tromboembolismo pulmonar (TEP), que incluye una evaluación inicial del riesgo calculado mediante la Escala de Wells (EW). En pacientes con probabilidad clínica baja-intermedia de TEP ( $EW \leq 6$ ) el DD negativo excluye la enfermedad, y el positivo debe ser seguido por una angiotomografía computada pulmonar (angio-TC). En pacientes con probabilidad clínica alta ( $EW > 6$ ) debe efectuarse la angio-TC sin necesidad de pruebas diagnósticas previas.

El DD también es de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la terapia para la trombosis venosa profunda y en el diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada. No obstante, su uso fuera de este contexto carece de utilidad clínica, ya que puede elevarse en múltiples situaciones fisiológicas y patológicas.

**Objetivos:**

- Implantar el algoritmo diagnóstico del TEP basado en la EW en el servicio de urgencias (SU) y evaluar su eficacia.
- Adecuar la demanda del DD en el laboratorio, reduciendo el número de solicitudes que no proceden.

**Material y método:** Se configuró una regla informática en la petición electrónica de urgencias que requería el resultado de la EW cuando se solicitaba un DD ante sospecha de TEP. En caso de no disponer de EW o de tener un valor  $> 6$ , el propio sistema obliga al médico solicitante a incluir una justificación diagnóstica en la solicitud, que posteriormente es revisada por el personal del laboratorio.

Se realizó una exportación de datos desde el sistema informático del laboratorio (Modulab@Gold) de las peticiones de DD correspondientes a los dos meses previos y los dos meses posteriores a la implantación del algoritmo. Se contabilizaron y se compararon ambos periodos. Se emplearon hojas de cálculo Excel para su estudio.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Número de solicitudes de DD realizadas previa y posteriormente a la implantación del algoritmo.

	Periodo previo	Periodo posterior	Reducción nº de peticiones de DD
Nº total Peticiones	789	215	-73%

De las 215 peticiones cursadas en el periodo posterior, el 35% no habían cumplimentado la EW y se revisaron en el laboratorio. De estas, el 17% se rechazaron por carecer de justificación diagnóstica.

**Conclusión:** Tras la implantación de la herramienta para la adecuación de la demanda del DD en el SU, se ha observado un descenso significativo en su solicitud. Este dato pone de manifiesto el uso indiscriminado que, en ocasiones, se da a algunas de las pruebas disponibles en el laboratorio de urgencias. En este sentido, debemos destacar el papel del laboratorio clínico en la gestión de la demanda y optimización de recursos del hospital.

Para el caso que nos concierne, el servicio de Análisis Clínicos tomó la iniciativa de aplicar en la práctica este algoritmo que ha resultado eficaz.

**Bibliografía:**

- Miranda Rosero, H., Blanco, J. L., & Gálvez Cárdenas, K. M. (2010). Dímero D: utilidad diagnóstica y aplicación en la clínica. *Revista Médica De Risaralda*, 16(2).
- Duboscq, C., Ceresetto, J. M., Martinuzzo, M., Bottaro, F., Ramos, G., Echenagucia, M., ... & Sua, L. F. (2018). Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Revista Hematología*, 22(1), 55-65.

608

### APLICACIÓN DE METODOLOGÍA AMFE (ANÁLISIS MODAL DE FALLOS Y EFECTOS) PARA LA PRIORIZACIÓN DE RIESGOS EN NUESTRO LABORATORIO

L. Muñoz Arduengo, C. Carrasco Fernández, I.M. Baena Ferrer, E. Berruguilla Pérez, T. Bautista Martín.

*Hospital Universitario Punta de Europa, Algeciras.*

**Introducción:** La metodología AMFE es un análisis de riesgos que sirve para evaluar todos los posibles fallos que pueden ocurrir durante un proceso concreto, es una herramienta que proporciona un valor IPR (Índice de priorización del riesgo) para poder priorizar y trabajar objetivamente sobre aquellos riesgos de mayor puntuación. En este proceso se hace partícipe a uno o varios grupos de profesionales implicados en el proceso a estudiar. Es una forma cuantificable para priorizar acciones de mejora para minimización de riesgos.

**Objetivos:** Realizar un AMFE del proceso global en nuestra Unidad, desde que se realiza la petición analítica hasta que se envía el informe definitivo. De esta forma tendremos una visión objetiva de los riesgos del proceso, para así priorizar acciones de mejora en los fallos obtenidos con mayor puntuación.

**Material y métodos:** Se designa un coordinador

del proceso. Se genera un diagrama de flujo de todo el proceso dividiéndolo en fases preanalítica, analítica y post-analítica y en procedimientos generales de soporte. Cada fase se subdivide en actividades. (Como ejemplo en la fase preanalítica: generación de la petición → citación del paciente → toma de muestras...)

Se generan tres grupos de trabajo (preanalítica, analítica y postanalítica) de 6 a 10 personas cada uno que, a través de tormentas de ideas aportan fallos de las actividades de su proceso y de los procedimientos generales de soporte, evaluados por los tres grupos.

Se recogen los riesgos propuestos y se valora individualmente y de forma cuantitativa a través de una escala unificada la frecuencia, gravedad y detectabilidad de cada fallo. Posteriormente se ponen en común y se obtienen los IPR (Índice de priorización del riesgo). Así valoramos los riesgos prioritarios analizando aquellos con mayor IPR y proponiendo acciones de mejora, también de forma grupal, designando responsables de dichas acciones de mejora e indicadores para valorar las modificaciones realizadas.

**Resultados:** Obtenemos un total de 127 fallos para todo el proceso. Tras el cálculo del IPR nos quedamos con los 13 fallos de mayor IPR sobre los que proponemos acciones de mejora. 4 fallos de los 13 son de fase preanalítica, 3 de fase analítica y 6 de fase postanalítica.

**Conclusión:** En nuestro laboratorio llevamos un tiempo trabajando proactivamente para mejorar la calidad de todo el proceso analítico, hasta ahora se han abordado las mejoras en función de prioridades subjetivas que considerábamos críticas en el conjunto del proceso centrándonos mayormente en actividades de la fase preanalítica. Tras la aplicación de la metodología AMFE hemos detectado que la mayoría de fallos con IPR más elevado aparecen en la fase post-analítica. Estos IPR son elevados sobre todo por su dificultad de detectabilidad y su falta de subsanación cosiguiente. Sobre todo son fallos como comunicación de errores críticos o fallos en el envío final del análisis a la historia clínica. Tras el estudio hemos propuesto formaciones periódicas y protocolos para abordar estos riesgos que de otra forma no hubiéramos priorizado.

#### Bibliografía:

- Metodología para la elaboración de mapas de riesgos. Estrategia para la seguridad del Paciente del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Secretaría General Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería de Salud y familias. Junta de Andalucía. Noviembre 2020.
- Giménez Marín A, et al. Aplicación del análisis modal de fallos y sus efectos a la fase preanalítica de un laboratorio clínico. Rev Lab Clin 2010. doi: 10.1016/j.labcli.2010.06.005

609

## ASEGURAMIENTO DE LA FIABILIDAD DE LOS RESULTADOS ANALÍTICOS: INCLUSIÓN DEL TIEMPO DE ESTABILIDAD DE LAS MAGNITUDES EN LA CARTERA DE SERVICIOS

A.B. Lasierra Monclús, A. Carazo García, M.C. Llimiñana Ordás, M. Ferrer Giménez, I. Vallés Díez, L. Lope Andreu, R.E. Medina Gimeno, J. Puzo Foncillas.

Hospital General San Jorge, Huesca.

**Introducción:** Nuestro Servicio de Análisis y Bioquímica Clínica está acreditado por ENAC según la norma UNE-EN ISO 15189 desde 2009. Diariamente, este Servicio recibe llamadas para ampliar pruebas en analíticas ya extraídas en horas o días anteriores (tanto de Urgencias, hospitalizados como Atención Primaria) y en muchas ocasiones se rechaza dicha ampliación debido a la estabilidad de la magnitud en la muestra biológica. Esta información es desconocida por parte de los clínicos. Y en algunas ocasiones, también puede ser desconocida por los TEL, pudiendo ampliar pruebas fuera de su límite de estabilidad por lo que dichos resultados pueden no ser reales y dar lugar a una falsa interpretación de los mismos.

#### Objetivos:

- Reducir el número de llamadas por parte de los clínicos para solicitar ampliación de magnitudes que no son estables en el momento de solicitud de la ampliación.
- Una vez recibida la solicitud, que el personal del laboratorio sepa si procede o no la ampliación de dicha prueba.
- Reducir el número de pruebas ampliadas fuera de su límite de estabilidad.

**Material y Método:** Durante el año 2022 se llevó a cabo un proyecto en el que se realizaron las siguientes acciones:

1. Revisión de la estabilidad de cada una de las magnitudes de la Cartera de Servicios.
2. Creación de un nuevo formato de Cartera de Servicio incluyendo la estabilidad.
3. Publicación en la intranet del Hospital de la nueva Cartera de Servicios y comunicación por mail a través de la Dirección del Hospital a todos los clínicos solicitantes, incluyendo una nota sobre la importancia de la fase preanalítica.
4. Sesiones de formación al personal del servicio sobre la importancia de la fase preanalítica en la interpretación de los resultados: estabilidad (preservación y conservación).
5. Recogida de datos (nº llamadas para ampliación, nº pruebas añadidas y nº pruebas añadidas fuera de su límite de estabilidad) antes (mayo-julio 2022) y después de haber llevado a cabo todas las acciones anteriores (febrero- abril 2023).
6. Tratamiento de los datos y cálculo de indicadores.

#### Resultados:

	Mayo-Julio 2022	Febrero-Abril 2023
Número llamadas	315	258
Número pruebas ampliadas	499	391
Número pruebas ampliadas fuera estabilidad	10	3

Indicadores:

Reducción en el número de llamadas:  $(258-315)/315=-18,9\%$ .

Reducción en el número de pruebas ampliadas fuera de su límite de estabilidad:  $(3-10)/10=-70\%$ .

Porcentaje pruebas ampliadas fuera de estabilidad respecto al total de pruebas ampliadas:

1. 2022:  $(10/499) \times 100=2\%$
2. 2023:  $(3/391) \times 100=0,77\%$ .

**Conclusión:** La inclusión de la estabilidad de las magnitudes en la Cartera de Servicios, que todo el personal puede consultar y así ampliar sólo aquellas pruebas que

sean estables en la muestra en función del tiempo que ha transcurrido entre la extracción y la fecha en que se solicita dicha ampliación, ha permitido reducir el número de pruebas ampliadas fuera de su límite de estabilidad (-70%). Es esencial también una formación de todo el personal, remarcando la importancia de la fase preanalítica para evitar informar falsos resultados que pueden demorar un tratamiento o incluso generar un falso diagnóstico, lo cual disminuye la calidad de la atención, la seguridad del paciente y aumenta los gastos.

#### Bibliografía:

- Gómez-Rioja R, et al. A protocol for testing the stability of biochemical analytes. Technical document. Clin Chem Lab Med. 2019;57(12):1829–36.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). Tietz textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th ed. Elsevier, 2012. ISBN 978-1-4160-6164-9.
- Cruz Carlos LM, Monge Azemar N, Valero Politi J, Fuentes Arderiu X. Estabilidad de las magnitudes bioquímicas. Quim Clin. 2002;21:52-61.

610

### BILIRRUBINA TOTAL E ÍNDICE ICTÉRICO ¿EQUIVALENTES?

M.E. Redín Sarasola, M. Echeverría Urroz, D. Alvarez Nistal, M.A. Vives Almandoz, E. Bereciartua Urbieto, E.L. Gil Rodriguez, J. Barado Hualde, A. Garrido Chercoles.

Hospital Universitario Donostia, San Sebastian/Donostia.

**Introducción:** Hoy en día es importante gestionar la demanda en los laboratorios clínicos. Una de las pruebas posibles es la Bilirrubina (BR). Es conocida la relación entre la BR y el Índice Ictérico (II), siendo este último realizado en todos los sueros por lo que supone un gasto fijo.

El cribado de BR a partir del II puede proporcionar una mayor eficiencia diagnóstica al realizar únicamente las BR por encima del intervalo superior de referencia del II elegido. Además, supone una optimización de recursos al no realizar BR en el resto de determinaciones.

#### Objetivos

- Calcular valores de referencia (VR) de BR aplicando un método indirecto y compararlos con los informados actualmente.
- Estudiar la relación en términos cualitativos y cuantitativos de la BR y el II.
- Calcular la posible reducción en número de determinaciones y su impacto económico al poner en práctica el cribado.

**Material y método:** Se analizan los resultados de BR e II medidos en suero de pacientes de octubre a diciembre de 2022 en el autoanalizador cobas 701 de Roche. Total II = 187.265, Total BR = 72.103.

Se establecen los VR de BR en los pacientes de Atención primaria (42.457) por métodos indirectos (Bhattacharya).

Se realiza estudio de Pasing Bablok y Bland Altman (posible sustitución de la prueba BR por II) y curva ROC (posible cribado) tomando como gold standard los valores de referencia actuales de BR (0-1,1 mg/dL). Es decir, hasta 1,1 mg/dL de BR se considera prueba negativa y por encima de 1,1 prueba positiva. Se utiliza para el estudio estadístico: Medcalc Versión 20.218 – 64-bit.

**Resultados:** Los VR de BR obtenidos por el método indirecto son de 0-1,1 mg/dL.

Teniendo en cuenta todos los datos, Passing Bablock y Bland Altman demuestran correlación, pero no concordancia entre ambas pruebas. Sin embargo, analizando por rangos de BR (0-1,1; 1,2-2; >2 mg/dL) no se observa correlación en BR < 2 mg/dL.

La curva ROC presenta un área bajo la curva de 0,9948, (IC 95%: 0,9942-0,9953). A un punto de corte de II de 1,4 mg/dL (seleccionado para priorizar sensibilidad) la sensibilidad es de 99,4% (IC 95% 99,2-99,6) y la especificidad de 93,2% (IC 95% 93,0-93,4).

Proyectando los datos a un año y teniendo en cuenta las determinaciones de BR adicionales por II > 1,4 mg/dL, el cribado conseguiría una disminución de 194.468 determinaciones de BR. El ahorro anual en nuestro laboratorio sería de alrededor de 40.000 €.

**Conclusión:** Los VR calculados en nuestra población coinciden con los utilizados actualmente en el laboratorio.

No se puede sustituir la determinación de la BR por la de II.

Utilizar el cribado de BR en todos los sueros recibidos, midiendo la BR en aquellos con II > 1,4 mg/dL tiene una muy buena capacidad diagnóstica y es coste eficiente.

Se debería valorar la implicación que tendrá para los clínicos la implantación de esta medida.

#### Bibliografía:

- Martínez-Sánchez, Luisa, et al. "Harmonization of indirect reference intervals calculation by the Bhattacharya method." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 61.2 (2023): 266-274.
- Carrión, Ramiro Antonio Torrado, et al. "Valoración del uso del índice icterico como parámetro para la gestión de la determinación de la bilirrubina total." *Revista del Laboratorio Clínico* 12.2 (2019): 64-68.

611

### CAMBIO DE SISTEMA DE ETIQUETADO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE DEMORA DE TIEMPO DE EXTRACCIÓN DE MUESTRAS

A. Carrasco Mora, L.D.M. Rivas Chacón, L. García Díaz, L. Mayor García, E. Cuadrado Galván.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

**Introducción:** En el sistema de etiquetado de muestras de nuestro laboratorio, cada extracción se acompaña de su hoja de petición y una plantilla de 15 pegatinas con el mismo número de laboratorio que se diferencian en los sufijos asignados a cada tubo. El procesamiento de muestras incluye el paso previo de validación de extracción por enfermería (*código extractor*). Demoras en el tiempo en estas validaciones dan lugar a la incidencia "*Demora por falta de código extractor*", que supone una de las principales incidencias de nuestro laboratorio (hasta un 81,76% en el año 2021) y un aumento en el tiempo de respuesta.

**Objetivos:** Disminuir la incidencia preanalítica "*Demora por falta de código extractor*" mejorando así el tiempo de respuesta de laboratorio.

**Material y método:** Se instala un nuevo sistema de etiquetado personalizado (*TubeIt*, Pálex) en cuatro unidades piloto: *Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)*, *Unidad de Grandes Quemados (UGQ)*, *Urgencias Generales (URA)* y



*Urgencias Pediátricas (URP)* que incluye nuevos puestos de trabajo con impresoras de etiqueta Zebra y pistolas lectoras de códigos de barras. En este nuevo sistema, cuando el personal de enfermería lea el código de barras de la hoja de petición, automáticamente se valida la extracción y se imprimen tantas etiquetas como muestras tiene que obtener. Estas etiquetas incluyen número de petición, nombre del paciente e historia, tipo de muestra, contenedor y prioridad urgente o normal.

Se realiza un estudio retrospectivo donde se recoge la incidencia “*Demora por falta de código extractor*” registrada en el SIL pertenecientes a las cuatro unidades piloto donde se ha instalado el nuevo sistema de etiquetado. El tiempo de recolección ha sido de 10 meses para cada sistema de etiquetado (sin personalizar y personalizado). Además, se recogieron del mismo modo las incidencias “*Error de identificación de paciente*”.

#### Resultados:

- Con el nuevo sistema de etiquetado, el número total de incidencias por demora en la validación de extracción por enfermería ha disminuido hasta un 99,67% (*Tabla 1*).
- La incidencia “*Error de identificación de paciente*” ha aumentado un 90,9% con las etiquetas personalizadas (*Tabla 1*).

ETIQUETADO SIN PERSONALIZAR		
	Demora falta código extractor	Error identificación paciente
UCI	127	4
UGQ	44	1
URA	105	6
URP	22	0
Total	298	11

ETIQUETADO PERSONALIZADO		
	Demora falta código extractor	Error identificación paciente
UCI	0	9
UGQ	0	0
URA	1	11
URP	0	1
Total	1	21

*Tabla 1.*

**Conclusión:** Gracias a la validación automática de extracción de muestras del nuevo sistema de etiquetado, la demora en la validación de la extracción prácticamente ha desaparecido, lo que supone una mejora del tiempo de respuesta por parte del laboratorio.

Por otro lado, el aumento tan pronunciado de la incidencia “*Error de identificación de paciente*” revela que con este sistema aumenta considerablemente la capacidad de detección de errores demográficos, aumentando con ello la seguridad del paciente.

Este logro constituye el inicio del proyecto *Laboratorio sin papeles*, donde se pretende eliminar los formularios de solicitud impresos para lograr una mayor automatización en la recepción de muestras y ser un laboratorio más ecológico.

#### Bibliografía:

- Muíño Míguez, A., et al. (2007). Seguridad del paciente. *Anales de Medicina Interna*, 24(12), 602-606.
- Álvarez C. et al. La seguridad del paciente en el laboratorio clínico. Implantación de un protocolo de identificación inequívoca de paciente. *Revista del Laboratorio Clínico*, 5(1), 2012, 3-9.

## 612

### CIBERATAQUE EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: FROM BLACKOUT TO FAST AND FURIOUS

J. Alcaraz Quiles, R. Muñoz, Á. Molina Borrás, A. Merino, L. Cosmina, Y. Bonache, J. Moreno, J.L. Bedini.

*Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

**Introducción:** En marzo de 2023 nuestro centro sufrió un ciberataque tipo ransomware dejando inoperativos todos los servidores y aplicativos informáticos, teniendo especial repercusión en el funcionamiento del Laboratorio de Urgencias y en los Servicios que dependen de él.

**Objetivos:** Describir y evaluar las medidas de contingencia adoptadas para el correcto funcionamiento del Laboratorio de Urgencias y la emisión de informes en un tiempo adecuado.

**Métodos:** Se identificaron tres fases:

- Fase 0: no funcionamiento ni conexión entre los sistemas informáticos de gestión clínica (HIS), gestión de laboratorio (LIS) y de apoyo a la automatización (middleware).
- Fase 1: funcionamiento de HIS y middleware, sin conexión entre ellos.
- Fase 2: funcionamiento de HIS, LIS y middleware, sin conexión entre HIS y LIS.

Se diseñó e implantó un plan de contingencia que incluyó:

- Incorporación de seis técnicos de laboratorio de refuerzo, 4 puestos de impresión de etiquetas identificativas y 7 de resultados.
- Identificación de peticiones urgentes no prioritarias (salas, intermedios y ambulatorios) y prioritarias (Urgencias, UCI, aféresis, hospitalización domiciliaria, diálisis y ensayos clínicos): se usaron peticiones en papel identificadas manualmente, al igual que las muestras con código de barras.
- Priorización de peticiones urgentes de manera manual. Se configuraron racks específicos para estas muestras.
- Creación de un perfil analítico general por defecto que incluía pruebas bioquímicas para el estudio de la función renal, hepática, pancreática, cardiaca y marcadores de inflamación, y pruebas de hematología y coagulación. Otros parámetros podían ser incluidos, a petición del solicitante, teniendo en cuenta la orientación clínica.
- Modificación de los criterios para la revisión manual del frotis de sangre periférica.
- Entrega de resultados: envío mediante tubo neumático al Servicio de urgencias y recogida manual del resto.

En cada fase se contabilizó el número de peticiones recibidas y el tiempo de respuesta para su finalización y se comparó con la actividad previa al ciberataque.

**Resultados:**

	PRECIBERATAQUE			FASE 0			FASE 1			FASE 2		
	Prioritarias	No prioritarias	Total	Prioritarias	No prioritarias	Total	Prioritarias	No prioritarias	Total	Prioritarias	No prioritarias	Total
Promedio peticiones diarias	386	225	611	310	233	543	321	213	534	318	233	551
Tiempo de respuesta	<45min			2-3h	3-5h		1-2h	2-4h		<1h	1-2h	

	PRECIBERATAQUE				CIBERATAQUE			
	Prioritarias		No prioritarias		Prioritarias		No prioritarias	
Procedencia	Urgencias	68%	Sala	73,7%	Urgencias	67%	Sala	68%
	UCIs	15,5%	Intermedios	19,8%	UCIs	19,3%	Intermedios	19%
	Otros	16,5%	Ambulatorios	6,5%	Otros	13,7%	Ambulatorios	13%

La actividad observada durante el ciberataque se mantuvo a un nivel similar al preciberataque, manteniéndose constante el promedio de peticiones en las 3 fases, al igual que la procedencia de las peticiones, tanto prioritarias como no prioritarias. La fase 0 mostró el tiempo máximo de entrega de resultados, reduciéndose progresivamente en las siguientes fases. Las peticiones prioritarias fueron finalizadas en menor tiempo que las no prioritarias, llegando a alcanzar en fase 2 un tiempo de respuesta similar al habitual.

**Conclusiones:** Las medidas adoptadas permitieron la entrega de resultados con carácter prioritario en un margen de tiempo adecuado y el correcto funcionamiento de los servicios urgentes.

**Bibliografía:**

- Dameff C. Ransomware Attack Associated With Disruptions at Adjacent Emergency Departments in the US. JAMA Netw Open. 2003; 6(5):e2312270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.12270.
- Neprash HT. Trends in Ransomware Attacks on US Hospitals, Clinics, and Other Health Care Delivery Organizations, 2016-2021. JAMA Health Forum. 2022; 3(12):e224873. doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.4873.

**613****COMPARACIÓN DE ERRORES PREANALÍTICOS POR RECHAZO DE MUESTRAS NO RECIBIDAS DE ATENCIÓN PRIMARIA PREVIAMENTE Y TRAS INSTAURACIÓN DE PROCESO DE MEJORA**

R. Nicolás De Blas, C. Mesas Mariñán, A. Sánchez López, I. Arribas Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** La mayoría de los errores producidos en el laboratorio clínico suceden en la fase extraanalítica, siendo la fase preanalítica la que concentra un mayor número, pudiendo llegar hasta un 75% según diversos autores.

Uno de los errores producidos es la no recepción de la muestra en el laboratorio, debido al olvido en la extracción de la muestra, la pérdida durante el transporte o durante su manipulación en el laboratorio.

En mayo de 2022 se inició en nuestro centro de trabajo el envío de la relación de muestras no recibidas en el laboratorio

a través de un correo electrónico directo a los Centros de Atención Primaria. La notificación de la incidencia se realiza a primera hora del día siguiente a la recepción de la petición.

Las muestras procedentes de Atención Primaria son clasificadas mediante el equipo HCTS 2000 MK2 (Sarstedt). La entrada de cada muestra se registra automáticamente, permitiendo obtener un listado diario de las muestras no recibidas en el laboratorio.

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es comparar la frecuencia de errores preanalíticos por rechazo de muestras no recibidas en muestras remitidas desde Atención Primaria previamente y tras ser instaurado el proceso de mejora.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal donde se analizaron los errores preanalíticos por rechazo de muestras no recibidas procedentes de Atención Primaria durante los meses de febrero del año 2022 y febrero del año 2023.

Se dividió el estudio por tipo de muestra, obteniéndose 3 grupos: muestras de suero, sangre total y plasma.

Las muestras incluidas en el estudio fueron las procedentes de 20 centros de Atención Primaria.

Se utilizó el test estadístico de  $\chi^2$  de Pearson para probar la existencia de significación estadística en cada grupo entre los dos periodos de estudio.

**Resultados:** Se calcularon los siguientes indicadores y se compararon con las especificaciones de calidad recomendadas por la SEQC<sup>1</sup> (p50: percentil 50; p75: percentil 75):

**Tabla 1. Muestras de Suero**

	2022	2023
Total det. Creatinina (n)	15591	16557
Total Rechazos	25	21
Indicador	0.160* (<p50) <sup>1</sup>	0.127* (<p50) <sup>1</sup>

\* N° de rechazos por muestras de Suero no recibidas/N° det. Creatinina (%)

**Tabla 2. Muestras de Sangre total**

	2022	2023
Total Hemogramas (n)	14918	16079
Total Rechazos	38	32
Indicador	0.255* (<p75) <sup>1</sup>	0.199* (<p50) <sup>1</sup>

\*N° de rechazos por muestras de Sangre total-EDTA no recibidas/N° det. Hemograma (%)

Tabla 3. Muestras de Plasma

	2022	2023
Total det. TP (n)	2189	2140
Total Rechazos	33	29
Indicador	1.51* (<p75) <sup>1</sup>	1.35* (<p75) <sup>1</sup>

\* N° de rechazos por muestras de Plasma citrato-coagulación no recibidas/N° det. Tiempo de Protrombina (%)

**Conclusiones:** Pese a mostrar una clara mejoría en los indicadores en los 3 grupos, los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos ( $p > 0.05$ ).

La no recepción de las muestras en el laboratorio y por ende la no obtención de resultados, supone un perjuicio para el paciente y un elevado coste a la sociedad. Es recomendable una adecuada comunicación con el personal responsable de la extracción y transporte para limitar este tipo de error.

#### Bibliografía:

- Caballero A. Evaluación de 18 indicadores de calidad del Programa de Garantía Externa de la Calidad de Preanalítica de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>). Adv Lab Med 2022; 3(2): 188–200
- M. Ventura. Especificaciones de la calidad de la fase preanalítica. Programa de garantía de calidad preanalítica. Comisión de calidad extraanalítica (SEQC<sup>ML</sup>).

614

## DESCRIPCIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN CAMBIO EN LA AUTOMATIZACIÓN EN EL CORE DE UN LABORATORIO: DE LA PREANALÍTICA A LA POSTANALÍTICA

A. Fernández Uriarte, C. Colomé Mallolas, V. O'valle Aísa, E. Guillén Campuzano.

Catlab, AIE, Viladecavalls.

**Introducción:** Uno de los desafíos a los que se enfrentan los laboratorios clínicos es el constante cambio, tanto tecnológico como organizativo. Por este motivo, deben tener la suficiente capacidad de adaptación para mejorar la eficiencia de los procesos y optimizar los recursos (humanos, materiales o de espacio).

En los laboratorios con elevada actividad, los cambios en la automatización afectan a todas las áreas de trabajo, especialmente si la preanalítica y la postanalítica están integradas.

En nuestro laboratorio, acreditado por la norma UNE-EN ISO 15189, hemos realizado un cambio que ha dado lugar a la integración de los procesos preanalíticos, analíticos y postanalíticos para dar respuesta a las necesidades actuales y futuras.

**Objetivo:** Valorar la eficacia de los cambios en la automatización de las áreas preanalítica, analítica y postanalítica.

**Material y métodos:** Para la planificación y ejecución del proyecto se tuvieron en cuenta dos factores importantes: el número de muestras diarias (2500-3000), y la distribución de su llegada (90% entre las 10:30h-11:00h).

Se solicitó al proveedor (Roche Diagnostics): mantener toda la actividad durante la implantación, integrar las

muestras de orina, reducir las horas de funcionamiento, optimizar los recursos humanos y mejorar las condiciones de ruido y temperatura.

Se revisó la configuración de pruebas en el middleware (Infinity) y en el SIL (Modulab, Werfen).

Debido a la acreditación se verificaron todos los analizadores nuevos.

En la tabla 1 se detallan las principales características del laboratorio antes y después del cambio.

Tabla 1.

	Antes	Después
<b>Orina integrada</b>	No	Sí
<b>Distribución</b>	3 líneas suero 1 línea orina	4 líneas: 2 mixtas (suero y orina) 2 de suero
<b>Analizadores</b>	<b>Preanalítica:</b> cobas p612 (suero) y cobas p512 (orina) <b>Línea de suero:</b> 1 cobas c8100 3 cobas c702 2 cobas e801 4 cobas e602 <b>Línea orinas:</b> 2 cobas (u601+u701) 1 cobas c701	<b>Preanalítica-Bioquímica:</b> 3 cobas p612 (nuevos) cobas connection module (CCM) 2 cobas (u601+u701, nuevos) 4 cobas c702 (3 nuevos) 6 cobas e801 (4 nuevos)
<b>Nevera integrada</b>	No	cobas p701

**Resultados:** El proyecto se realizó en varias fases para no disminuir la actividad durante el proceso.

El número de muestras procesadas aumentó respecto a la planificación inicial.

Se redistribuyeron los espacios y el personal de las áreas de Preanalítica y Bioquímica.

Tabla 2.

		Marzo 2022	Abril 2023
<b>N° de muestras</b>	Suero	2200	2500
	Orina	900	1250
	Alícuotas	800	1050
<b>Jornada laboral</b>	Preanalítica	8-18h	8-20h
	Bioquímica	8-22h	8-21h
<b>Personal técnico</b>	Preanalítica	4	5
	Bioquímica-suero	6	6
	Bioquímica-orina	3	2

#### Conclusiones:

- Este proyecto integra la preanalítica, analítica y postanalítica con una cadena CCM.
- En nuestro caso, debido al particular patrón de llegada de las muestras y el rendimiento de la nevera automatizada, se produce un entrecimamiento en el flujo de éstas, debiéndose adaptar tareas y horarios.
- La verificación de los analizadores y la revisión de la configuración ha supuesto una importante carga de trabajo para facultativos y técnicos.
- En este momento quedan pendientes de cumplir algunos de los requisitos solicitados, como la reducción del horario de funcionamiento de las áreas y las condiciones ambientales.

615

## DETECCIÓN DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR, ESTUDIO PRELIMINAR CON CRITERIOS DE LABORATORIO

A. Fernández Alonso<sup>1</sup>, J. Venero López<sup>2</sup>, A. Martínez Peinado<sup>3</sup>, A.G. García-Tapia Pradoux<sup>4</sup>, A. García Texidó<sup>5</sup>, B. González Herreros<sup>6</sup>, M. Roman Enry<sup>7</sup>, A.M. Ballesta Gimeno<sup>8</sup>.

<sup>1</sup>Analiza Sociedad de Diagnóstico, S.L., Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Moncloa HLA ASISA, Madrid; <sup>3</sup>Centro Alhaken II, Córdoba, Córdoba; <sup>4</sup>Clinica Vista Hermosa HLA ASISA, Alicante, Alicante; <sup>5</sup>Hospital el Ángel HLA ASISA, Málaga, Málaga; <sup>6</sup>Hospital Mediterráneo HLA ASISA, Almería, Almería; <sup>7</sup>Hospital Puerta del Sur HLA ASISA., Jerez de la Frontera. Cádiz, Cádiz; <sup>8</sup>Dirección médica Analiza, Sociedad de diagnóstico, S.L., Madrid.

**Introducción:** La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad genética caracterizada por niveles sanguíneos altos de colesterol total y de colesterol LDL. Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante, y se origina por mutaciones en el gen del receptor LDL (RLDL), y menos frecuentemente por mutaciones del gen de la apolipoproteína B (APOB) y del gen PCSK9. Es el trastorno genético más frecuente asociado a enfermedad coronaria prematura. Al ser una enfermedad silente hasta la presentación del primer episodio cardiovascular, la mayoría de los pacientes están sin diagnosticar, ni tratar. Implica un alto riesgo cardiovascular (RCV), pues acelera la arteriosclerosis coronaria en 1 a 4 décadas; no obstante, la respuesta a las estatinas es buena, pues en enfermos sin el primer episodio cardiovascular el RCV se reduce casi al mismo de la población general.

**Objetivos:** El propósito final del estudio fue estimar número de asegurados de ASISA con hipercolesterolemia que cumplen criterios analíticos para realizarse estudio genético de HF. De tal forma que nuestro objetivo sería plantear a dirección médica el cribado de esta patología, para reducir costes derivados de su morbilidad a largo plazo, así como diagnosticar de forma temprana los familiares de los casos índice.

**Material y método:** En primer lugar, se realizó una extracción de datos del LIS (SMARTLIS) de aquellos pacientes que durante el período de 30-03-2022 a 30-03-2023, tuviesen en la misma solicitud colesterol total, colesterol LDL, Filtrado glomerular (FG), TSH y GPT:

225278 pacientes: 70358 31% hombres y 69% 154793 mujeres.

Posteriormente se filtraron, para limitar el sesgo de hipercolesterolemia secundaria, según los siguientes criterios:

1. Pacientes de ASISA
2. Colesterol mayor de 300 mg/dL
3. LDL mayor de 190 mg/dl.
4. Edad mayor a 18 años
5. TSH <4.78 µUI/mL (rango alto de normalidad)
6. GPT <100 U/l (doble del rango alto de normalidad)
7. FG >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

**Resultados:** 141 hombres (22.03%)

Edad: 20-76 años (media: 52)

Colesterol: 300-663 (media: 325 mg/dL)

LDL Colesterol: 193-538 (media: 232 mg/dl)

LDL Colesterol >220 mg/dl: 71 hombres (50%)

499 mujeres (77.97%)

Edad: 20-96 años (media: 58)

Colesterol: 300-663 mg/dL (media: 328 mg/dL)

LDL Colesterol: 190-570 mg/dl (media: 228 mg/dl)

LDL Colesterol >220 mg/dl: 208 mujeres (42%)

Eliminando las pacientes menores de 46 años, para no considerar la hipercolesterolemia secundaria a embarazo, los datos no varían significativamente:

Los resultados del grupo de mujeres serían:

414 mujeres (75%)

Edad: 46-96 años (media: 62)

Colesterol: 300-663 mg/dL (media: 328 mg/dL)

LDL Colesterol: 190-570 mg/dl (media: 228 mg/dl)

LDL Colesterol >220 mg/dl: 176 mujeres (42%)

Valorando LDL >220 mg/dl 247 pacientes serían susceptibles de estudio genético, y LDL >190 mg/dl ascienden a 554.

**Conclusión:** Considerando estos datos estadísticos como primera aproximación a cribado de HF en asegurados de ASISA, concluimos que la realización de estudio genético en pacientes seleccionados sería coste-efectivo. Dado que el importe anual, según los datos estudiados, no alcanzaría los 300.000 euros, y suponiendo que en realidad el coste sería menor, puesto que en el presente estudio no se han eliminado los pacientes con todas las posibles causas de hipercolesterolemia secundaria (Fármacos, Diabetes, etc.)

### Bibliografía:

- Mata Rodrigo Alonso P. *Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: "Documento de consenso"* Semergen.2015;41(1):24-33
- Arrobas T y colaboradores. *Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles*. Grupo Multidisciplinar de Trabajo de Lípidos y Riesgo Vascular Rev Clín Med Fam2023; 16 (1): 33-45
- *Informe anual del sistema nacional de salud 2020-2021. Resumen ejecutivo*. Ministerio de Sanidad.

616

## DETECCIÓN DE UN FALLO DE IMPRECISIÓN EN PIPETA DE MUESTRA DE AUTOANALIZADOR: LA UTILIDAD DE UN BUEN CONTROL DE CALIDAD

J. Torres Hernández, L. Navarro Casado, A. Cerezo Nicolás, J.Á. López Albaladejo, M.F. López Marín, A. Santos Martín.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

**Introducción:** Un fallo aislado en un control de calidad (QC) de un autoanalizador, cuando la repetición es correcta, suele despreciarse como un suceso aleatorio sin interés ("error de pipeteo"). Sin embargo, la repetición esporádica de estos sucesos, especialmente si se producen en técnicas concretas, puede resultar un indicador de un problema más profundo. En este trabajo se muestra un caso, observado en un Cobas 6000 de Roche, en el que se observaron fallos esporádicos en el QC de la bilirrubina total (BILT) a causa de un resultado extremadamente bajo, que corregían con la repetición del mismo control. Su estudio permitió detectar un error de funcionamiento del equipo que estaba pasando desapercibido.

**Métodos y Objetivos:** Los resultados de 477 QC realizados a lo largo de 17 semanas (Enero-Abril 2022) fueron estudiados, anotando el % QC fallados de esta forma

a lo largo de la semana, y realizando su correlación frente al tiempo, para determinar si se trataba de un hecho aislado o progresivo en el tiempo.

Adicionalmente, se extrajeron del SIL del laboratorio 162 parejas de BILT e índice icterico (II) realizadas durante el periodo de estudio, que fueron correlacionadas mediante el método de Passing-Bablok (PB), para estimar el valor esperado del BILT en función del II observado y valorar si es anormalmente bajo. Se calculó el percentil 5% (una cola) de los residuales (PR5%).

**Resultados:** Se detectó al menos uno de estos errores del QC en 13 de las 17 semanas estudiadas (76%). El estudio por regresión evidenció un aumento progresivo de un 1% de QCs fallados cada dos semanas ( $R^2$ : 0,26,  $p$ : 0,037). No se observaron patrones respecto a los lotes de reactivo/controles.

Mediante PB se obtuvo la recta  $BILT=0.852*II-0.187$ . El PR5% fue de  $-0.8189$ . Por tanto, podría considerarse una BILT anormalmente baja la que sea inferior a  $0.8189$  mg/dl a la estimada mediante el II, sugiriendo una repetición de la determinación. La aplicación a posteriori permitió detectar 9 casos en los que podría haber existido este problema.

**Conclusiones:** Los datos obtenidos fueron compartidos con el Servicio Técnico de Roche. Tras realizar una inspección del equipo se encontró que el coeficiente de variación de la pipeta de muestra era del 7,7 % (tolerancia máxima permitida del 1,5%). La corrección de esta incidencia permitió mejorar la calidad de los resultados emitidos a partir de ese momento.

Por otro lado, el estudio mediante PB permite una forma sencilla de estimar el valor de BILT esperado cuando el II está disponible y sospechar una mala determinación, que puede ser integrada en el SIL o en una calculadora aparte. Esta metodología no sólo es aplicable a este parámetro, lo que supone flexibilidad de uso ante otros errores.

## 617

### EL IMPACTO DE UN GRAMO

E. Sancho Fitos, M. Menacho Román, G. Moreno Jiménez, A. Cortés Gómez, L. Martínez Cid, S. Jiménez Sánchez, S. Ouriach Makrini, I. Arribas Gómez.

*Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

**Introducción:** La anemia se define, según la Organización Mundial de la Salud, como una condición en la que el número de glóbulos rojos o su capacidad para transportar oxígeno es insuficiente. Desde el laboratorio, el diagnóstico de anemia se basa en la determinación de la concentración de hemoglobina (cHb), considerándose anemia para los hombres adultos una cifra menor a 13 g/dL y en mujeres adultas a 12 g/dL. Recientemente han surgido recomendaciones en Grupos de Expertos que sugieren establecer la definición de anemia para ambos sexos en valores menores de 13 g/dL.

Esta decisión supondría una revisión de los algoritmos empleados en el manejo de esta patología y que sobrecarga de trabajo adicional podría conllevar.

**Objetivo:** Evaluar el impacto en el laboratorio del cambio de algoritmo empleado en el análisis del perfil de anemias para muestras procedentes de los centros de Atención Primaria (AP).

**Materiales y método:** Estudio piloto del perfil de anemias

solicitados desde AP durante marzo del 2023. El algoritmo actual se aplica según sexo, siendo hombres  $cHb < 13$  g/dL y mujeres  $cHb < 12$  g/dL. Se realizan las determinaciones del metabolismo del hierro (ferritina, hierro, transferrina y saturación de transferrina) cuando el volumen corpuscular medio (VCM) es  $< 100$  fL y vitamina B12 y ácido fólico para un  $VCM \geq 100$  fL. En las analíticas de menores de 15 años, siempre se realiza el perfil de anemias según VCM e independiente de la cHb.

Los resultados fueron estudiados con el programa EXCEL.

**Resultados:** De un total de 4653 analíticas, correspondientes a pacientes de edad entre 6 meses y 102 años, 738 (15,9%) sí presentaban el perfil de anemias realizado, de las cuales 447 correspondían a mujeres. De estas últimas 193 eran niñas menores de 15 años.

El número de analíticas correspondientes a mujeres con hemoglobinas de entre 12 y 13 g/dL fueron un total de 456, en las cuales el perfil de anemias no se realizó.

Perfiles sí ejecutados	N	% del total
<b>Hombre</b>	<b>291</b>	<b>39,4%</b>
VCM >100	28	3,8%
VCM ≤ 100	263	35,6%
<b>Mujer</b>	<b>447</b>	<b>60,6%</b>
VCM >100	35	4,7%
VCM ≤ 100	412	55,8%
<b>Total</b>	<b>738</b>	<b>100%</b>

Perfiles de mujeres no ejecutados	N	% del total
VCM > 100 fl	33	7,2%
VCM ≤ 100 fl	423	92,8%
<b>Total</b>	<b>456</b>	<b>100%</b>

**Conclusiones:** El cambio de criterio supondría un análisis extra de 423 peticiones del metabolismo de hierro y 33 de vitamina B12 y ácido fólico en un mes. Esto significaría un aumento de 20 analíticas más diarias.

Con el nuevo algoritmo, menos restrictivo, en el mes de marzo se hubiesen realizado 1098 perfiles de metabolismo del hierro, lo que representa un incremento de casi el doble de las actuales (cambiaría de un 14,5% a un 23,6% del total de analíticas de AP). Y para la B12 y ácido fólico incrementarían del 1,35% al 2%, siendo un total de 96 analíticas. Considerándose estos datos asumibles por parte de nuestro laboratorio.

#### Bibliografía:

- McNally, S, Guideline for the management of anemia in the perioperative pathway, septiembre 2022, 26-27.

## 618

### ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS INMUNOENSAYOS PARA LA DETERMINACIÓN DE TACROLIMUS EN SANGRE TOTAL

J.L. Rubio Prieto, S. Delgado Macías, S. Pérez Pujalte, M.C. Sánchez Pozo.

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

**Introducción:** El cambio de un método analítico en

el laboratorio requiere realizar estudios comparativos para asegurar la reproducibilidad e intercambiabilidad de los resultados. Esto es especialmente cierto para los inmunoensayos, en los que distintos anticuerpos pueden arrojar resultados diferentes en la misma muestra, haciendo necesario el cambio de valores de referencia del laboratorio; y para analitos como el fármaco tacrolimus, que cuenta con la particularidad de poseer un rango terapéutico muy estrecho, por lo que cualquier desviación en nuestros resultados puede llevar a la toma de decisiones clínicas erradas con implicaciones importantes para el bienestar de los pacientes.

**Objetivos:** El objetivo del estudio es realizar una comparativa entre inmunoensayos diseñados por *Siemens* y *Abbott* para la determinación de tacrolimus.

**Material y Métodos:** Se recogieron un total de 103 muestras de sangre en tubos EDTA procedentes de pacientes tratados con tacrolimus y se analizaron por duplicado en *Siemens Dimension* y *Alinity* (*Abbott*). Las muestras se seleccionaron para abarcar desde el límite de cuantificación (1 ng/mL) hasta concentraciones superiores a 20 ng/mL (rango tóxico).

Para evaluar la intercambiabilidad de resultados entre ambos métodos, las concentraciones obtenidas mediante las dos técnicas fueron analizadas mediante regresión de Passing-Bablok y gráfico de Bland-Altman.

**Resultados:** Los resultados de los estadísticos descriptivos de los niveles de tacrolimus obtenidos mediante ambos métodos se muestran en la tabla 1. La ecuación obtenida mediante regresión de Passing-Bablok fue  $y=0,22(C.I95\%: (-0,08)-0,49)+0,82x(C.I95\%= 0,77-0,87)$ , con una *r* de correlación de Pearson igual a 0,952. Los resultados del gráfico Bland-Altman se muestran en la tabla 2.

Método determinación tacrolimus (ng/mL)	Mínimo	Primer cuartil	Mediana	Tercer Cuartil	Máximo	Media
Siemens Dimension	0,90	5,60	8,30	10,70	26,30	8,53
Alinity	2,00	4,05	6,70	8,65	23,70	6,99

Tabla 1: Valores mínimo, máximo, primer, segundo y tercer cuartil y media de las concentraciones de tacrolimus obtenidas mediante *Siemens* y *Alinity*.

Componente	Valor	Intervalo de confianza (95%)
Media de las diferencias	1,54	1,25-1,83
-2D.E.	-1,34	-1,84(-0,85)
+2D.E.	4,41	3,92-4,92

Tabla 2: Valores obtenidos para la media de las diferencias y para  $\pm 2D.E.$  de esta media.

**Conclusión:** El intervalo de confianza de la pendiente de nuestra ecuación no incluye el 1, lo que nos indica que existe una diferencia proporcional significativa, entre los resultados obtenidos por el inmunoensayo de *Abbott* y los de *Siemens*. Esta diferencia, que en nuestro caso es proporcionalmente menor al método actual de nuestro laboratorio, puede ser atribuida bien a los anticuerpos utilizados o al protocolo de extracción realizado por el analizador de *Abbott*.

Conviene recalcar también que el coeficiente de correlación obtenido, si bien es muy alto, sigue siendo inferior a 0.975, lo que produce ciertas limitaciones en

nuestro estudio comparativo. Una posible solución sería añadir nuevas mediciones a nuestra muestra con el objetivo de asegurar la linealidad de nuestros resultados y, por tanto, la validez de la regresión de Passing-Bablok para la comparación de métodos.

En cualquier caso, y dado el rango terapéutico estrecho del tacrolimus, conviene tener en cuenta las diferencias obtenidas mediante *Alinity* a la hora de implementar la técnica en nuestro laboratorio.

#### Bibliografía:

- Westgard JO, Hunt MR. Use and interpretation of common statistical tests in method comparison studies. *Clin Chem* 1973;19:49-57.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline. Second Edition. Document EP9-A2. CLSI, Pennsylvania; 2002.

619

### ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TUBO SECO Y TUBO CON GEL SEPARADOR EN LA DETERMINACIÓN DE VORICONAZOL

E. Martínez Marzo, J.J. Perales Afán, E. Del Castillo Díez, A. Medrano Pardo, R. Tejel Puisac, M. Perán Fernández, L. García Zafra, A. Mora Herranz.

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.*

**Introducción:** El voriconazol es un fármaco antifúngico triazólico que se utiliza como tratamiento de elección para diversas infecciones fúngicas, como la aspergilosis invasiva. La monitorización de su concentración plasmática constituye una herramienta básica para conseguir un tratamiento eficaz y sin riesgo de toxicidad, ya que presenta una farmacocinética no lineal con una alta variación interindividual e intraindividual en su metabolismo.

Las especificaciones del fabricante indican que la monitorización terapéutica de voriconazol debe realizarse en suero recogido en tubo seco sin aditivos, ya que el gel separador puede adsorber analitos, siendo una posible fuente de error preanalítico. Así, ciertos fármacos podrían adsorberse al gel y, en consecuencia, sus concentraciones se reducirían significativamente. Sin embargo, el uso de tubo con gel separador permite separar completamente el suero del coágulo como una barrera, lo que previene efectivamente el intercambio de sustancias entre el suero sanguíneo y las células. Además, el suero se mantiene estable durante más de 48 horas y se puede extraer fácilmente.

**Objetivos:** Comprobar si la determinación de voriconazol en suero puede estar interferida por la utilización de tubos con gel separador.

**Material y método:** Se analizaron 17 muestras de voriconazol recogidas desde 17/10/2022 al 09/05/2023. Se obtuvo en la misma punción tanto tubo de suero sin aditivo, como tubo con gel separador y se determinó la concentración de voriconazol en un analizador Cobas 6000 de Roche mediante un inmunoensayo enzimático homogéneo.

Para el estudio comparativo, se realizó un test CUSUM de linealidad entre ambas variables, la regresión de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Spearman. El análisis estadístico fue realizado mediante MedCalc® Statistical Software version 20.305.

**Resultados:** Al tratarse de una muestra pequeña se

comprobó mediante el test de correlación de Spearman que las muestras mantenían una relación lineal.

<b>Coefficiente de correlación de Spearman</b>	Coefficiente de correlación	0,978
	p-valor	p<0,0001
	IC 95%	0,938 a 0,992

Posteriormente, se aplicó el test de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok para estimar la pendiente y la ordenada en el origen.

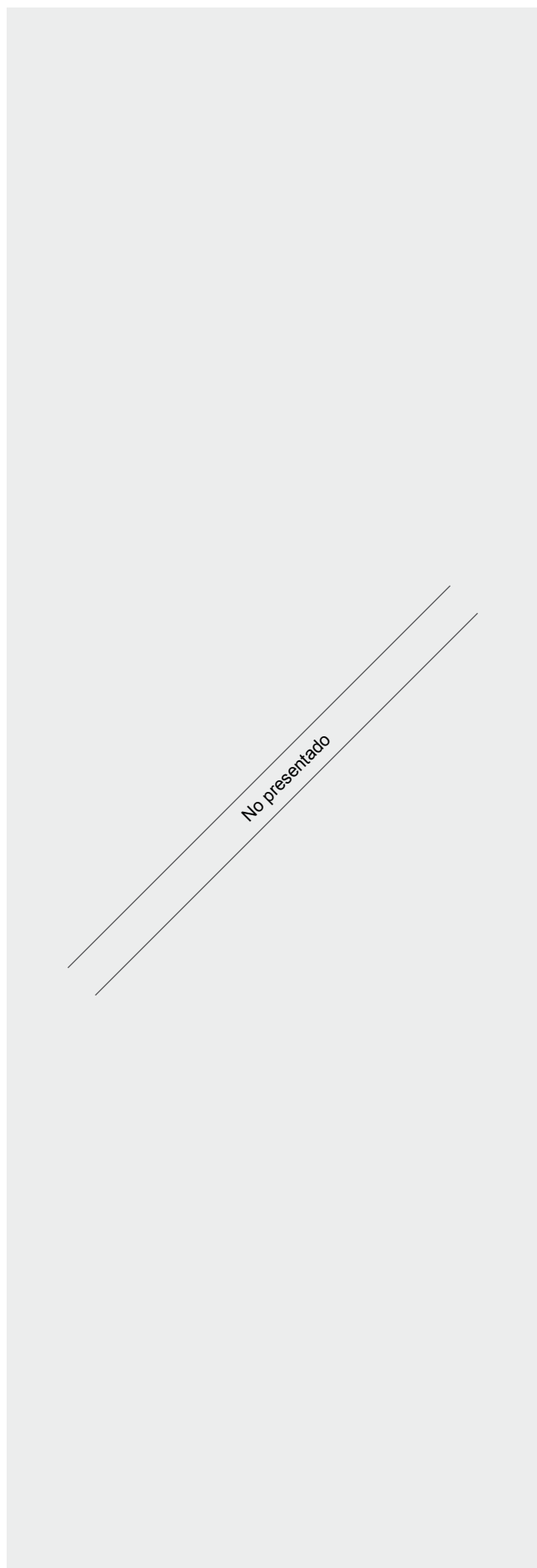
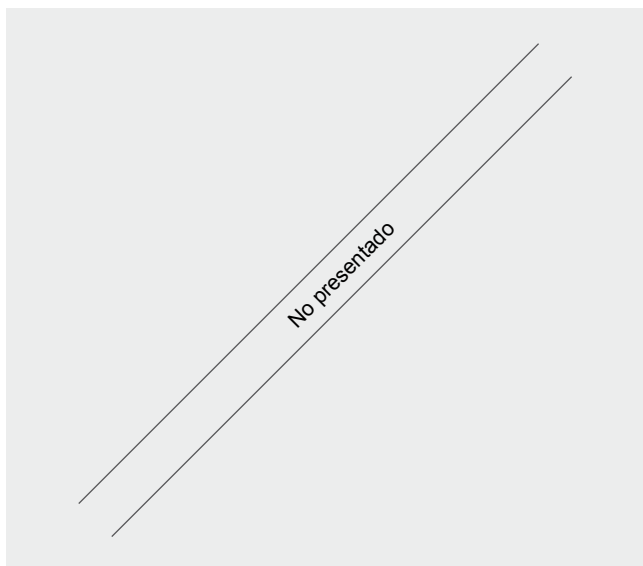
<b>Passing-Bablok</b>	<b>Diferencias sistemáticas</b>	
	Ordenada en origen	-0,05848
	IC 95%	-0,2849 a 0,1616
	<b>Diferencias proporcionales</b>	
	Pendiente	0,9990
	IC 95%	0,9188 a 1,0915
	<b>Validación modelo lineal (CUSUM)</b>	
	Sin desviación significativa de la linealidad (P=0,95)	
	<b>Ecuación de regresión</b>	
	y = -0,0584836 + 0,998975 x	

En la recta de regresión lineal de Passing-Bablok, la ordenada en el origen contiene el valor cero, por lo que no existe error sistemático constante. Asimismo, el intervalo de confianza de la pendiente incluyó el 1, por lo que tampoco existe error sistemático proporcional. Por tanto, se puede concluir que los resultados son intercambiables entre ambos tipos de tubos.

**Conclusión:** Este estudio comparativo concluye que existe una muy buena correlación entre ambas muestras, no existiendo diferencias sistemáticas, ni proporcionales. La presencia de gel separador no interfiere en los resultados de voriconazol. Por tanto, el uso de tubos con gel separador puede ser utilizado indistintamente para su análisis.

**Bibliografía:**

- Figueras C, Lanaspá M, Soler-Palacín P. Monitorización terapéutica de voriconazol. An Pediatría Contin. 2010; 8(2):88-91.
- Bowen RAR, Remaley AT. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays. Biochem Medica. 2014; 24(1):31-44.



621

### ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LOS CONTROLES EXTERNOS DE HEMATIMETRÍA CONSERVADOS A DIFERENTES TEMPERATURAS

A. Segurana, A. Pérez, P. Rayo, M. Palomo, J.C. Reverter, J. Alcaraz Quiles.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** El Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología tiene como finalidad evaluar las prestaciones analíticas de los laboratorios para asegurar la fiabilidad de sus resultados. Para ello, envía a los laboratorios participantes muestras control para ser analizadas que, como en el caso del módulo de hematimetría, son obtenidas a partir de hemoderivados. Esta sangre es tratada para asegurar su conservación hasta que concluye la ronda de intercomparación, la cual dura 10 días. Durante ese periodo la sangre control puede ser sometida a diferentes temperaturas de conservación, pudiendo influir en los resultados obtenidos.

**Objetivo:** Comprobar la estabilidad de las muestras control de sangre a diferentes temperaturas de conservación.

**Material y métodos:** 120 controles de sangre fueron fabricados siguiendo los procedimientos habituales de nuestro laboratorio. 36 controles fueron mantenidos a temperatura de refrigeración (4°C), 36 a temperatura ambiente y 36 en calor (37°C). De cada condición se analizaron por duplicado 12 controles y se calculó la media, midiéndose el recuento leucocitario, hematíes y plaquetas a los 4, 8 y 11 días tras la fabricación del lote y comparándolo con el resultado inicial obtenido de la medida de 12 controles adicionales a tiempo 0.

Utilizamos el criterio de estabilidad recogido en la norma ISO 13528:2022 (Métodos estadísticos para uso en pruebas de competencia por comparación entre laboratorios), según el cual una muestra se considera no estable si la variación entre resultados, teniendo en cuenta la desviación estándar (DE) esperada tras la primera medida, es superior a 1 ( $\bar{x}_0 - \bar{x}_9 / 0,3 \times DE \leq 1$ ).

Para comprobar los cambios que se producían en las muestras, se procedió a su valoración morfológica microscópica mediante la realización de frotis. Parámetros adicionales como el recuento de leucocitos peroxidasa o el volumen corpuscular medio (VCM) fueron tomados en consideración.

**Resultados:** Los parámetros analizados en las muestras conservadas a 4°C y temperatura ambiente resultaron estables en los 11 días.

En las muestras conservadas a 37°C, los hematíes y plaquetas perdieron la estabilidad desde el día 4 y el recuento leucocitario desde el día 8.

En las muestras conservadas a 37°C se observó un falso aumento del recuento leucocitario y disminución de las plaquetas. El aumento del VCM, la no variación en el recuento de leucocitos peroxidasa, y la comprobación microscópica del aumento del tamaño de los hematíes y presencia de agregados plaquetarios confirmaron la existencia de una interferencia analítica en estas muestras.

**Conclusión:** Los controles externos de hematimetría son estables conservados a temperatura ambiente y de refrigeración durante la ronda de intercomparación.

#### Bibliografía:

- ISO/IEC Guide 13528:2022 (Geneva, Switzerland)

*Statistical Methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons* (Internacional Organization for Standardization (ISO))

- Vu HQ. Formation and Evaluation of Complete Blood Count Proficiency Testing Program. Hematol Rep. 2022 Mar 25;14(2):73-84.

622

### ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LA OSMOLALIDAD EN SUERO

M.I. Sanz-Felisi, T. Escartín-Díez, D. Carrasco-Gómez, J.C. De La Cruz-Blanco, A.B. Fabregat-Bolufer, I. Cachón-Suárez.

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** La osmolalidad es la suma de las cantidades de sustancia de cada uno de los solutos de una solución acuosa dividida por la masa de agua. Su medición en suero es útil para el diagnóstico de intoxicaciones, enfermedades renales o trastornos de la vasopresina, entre otras patologías.

La estabilidad de una magnitud biológica se puede definir como el periodo de tiempo en el que la magnitud mantiene su valor dentro de unos límites establecidos, conservando la muestra en unas condiciones especificadas.

Los laboratorios clínicos deben conocer la estabilidad de las magnitudes biológicas, con el fin de evitar errores en la emisión de los resultados, debidos a la alteración de los componentes en las muestras. En nuestro centro, las muestras a las que se les solicita la medición de la osmolalidad en suero, se procesan cuando llegan al laboratorio, y se conservan refrigeradas entre 4-8 °C.

La estabilidad de la osmolalidad en suero sobre la que tiene información nuestro laboratorio es de  $\leq 3$  horas a (20-25)°C,  $\leq 1$  día a (4-8)°C y  $\leq 3$  meses a  $\leq -20$ °C (1).

**Objetivo:** Estudiar la estabilidad de la osmolalidad en suero 48 horas tras la llegada de las muestras al laboratorio, conservando las muestras refrigeradas.

**Material y métodos:** Se utilizan muestras de suero obtenidas en tubos de suero de 8,5 mL con gel y activador de la coagulación (BD-Vacutainer, ref.366468). Las muestras se centrifugan a 1500 g durante 10 minutos, se alicuotan y se procesan ( $t_0$ ) en el analizador OsmoStation™OM-6060 (ARKRAY). La osmolalidad se mide mediante la medida del descenso del punto crioscópico.

Las muestras (n=37) se conservan tapadas y refrigeradas (4-8°C). Pasadas 48 horas se vuelve a medir la osmolalidad ( $t_{48}$ ).

Cada día (n=15) se procesa el material de control *Liquid Assayed Multiqual Level 1* (Bio-Rad, lote45890, ref.694) y se calcula la imprecisión interdiaria (CV<sub>i</sub>).

Se calcula la diferencia porcentual (DP) entre los resultados obtenidos a  $t_0$  y  $t_{48}$ , aplicando la siguiente fórmula:

$$DP (\%) = 100/nx \left( \left( \sum Y_i - X_i \right)^2 / X_i \right)^{0,5}$$

Donde i=1,2,3; Y<sub>i</sub>=valor obtenido a  $t_0$ ; X<sub>i</sub>=valor obtenido a  $t_{48}$ ; y n=número de muestras.

Se compara este porcentaje con el límite de estabilidad (LE) recomendado por la SEQC<sup>ML</sup>(2): LE=1,65xCV<sub>i</sub>

Si el porcentaje calculado supera el LE propuesto, se



considera que la variable estudiada (tiempo) produce pérdida de estabilidad, pudiendo alterar la significación clínica del resultado.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. La imprecisión interdiaria cumple el requisito establecido en nuestro laboratorio (5,6%).

**Tabla 1.** Media y coeficiente de variación para los controles de osmolalidad procesados, junto a la diferencia porcentual y el límite de estabilidad.

Magnitud	Control(n=15)		DP(%)	LE(%)
	$\bar{x}$ (mOsm/kg)	CV <sub>i</sub> (%)		
Pac—Suero;osmolalidad	307,4	0,48	0,65	0,79

$\bar{x}$ : media, CV<sub>i</sub>: imprecisión interdiaria, DP: diferencia porcentual, LE: límite de estabilidad.

**Conclusión:** En este estudio se demuestra que la osmolalidad en suero es estable hasta 48 horas después de la recepción de la muestra en las condiciones de almacenamiento de nuestro laboratorio, haciendo posible la entrega de resultados veraces si su procesamiento se demora.

#### Bibliografía:

1. Carlos, L. M. C., et. al. (2002). Estabilidad de las magnitudes bioquímicas. In *Química Clínica* (Vol. 21, Issue 2).
2. *SEQC 2006-Definición del límite de estabilidad de las magnitudes en las muestras biológicas.* (n.d.).

623

### EVALUACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DEL GRADO DE HEMOLISIS EN URGENCIAS TRAS LA INCORPORACIÓN DE TUBOS DE BAJO VACÍO

A. Medrano Pardo, F. López Alcutén, J.J. Perales Afán, E. Del Castillo Díez, E. Martínez Marzo, L. García Zafra, M. Perán Fernández, A. Mora Herranz.

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.*

**Introducción:** La hemólisis es el proceso de destrucción de hematíes que se acompaña de la liberación de su contenido al plasma. Puede ser debido a causas in vivo no controlables (anemia hemolítica, infecciones...) u ocurrir in vitro debido a un efecto preanalítico indeseado y controlable. Este último caso es el más frecuente y se debe a factores relacionados con la obtención, transporte y procesamiento de la muestra (punción traumática, sistemas de extracción, agitación excesiva...).

La hemólisis in vitro resulta el principal motivo de rechazo de muestras en la fase preanalítica, y conlleva la imposibilidad de realizar ciertas determinaciones a causa de las interferencias que supone en su medida.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar el grado de hemólisis en las muestras extraídas en el servicio de Urgencias de nuestro hospital, tras la incorporación de nuevos tubos de bajo vacío.

**Material y Método:** Se ha realizado un estudio retrospectivo de peticiones entre enero de 2021 y abril de 2023, procedentes del servicio de urgencias, que inclúan la determinación del índice de hemólisis de la muestra (IH). Se realizó su determinación de manera cuantitativa en el

módulo c501 de un Cobas 6000 (Roche Diagnostics) por espectrofotometría.

Se ha evaluado como indicador el porcentaje de muestras hemolizadas (IH>50) respecto al total de muestras recibidas del servicio de Urgencias. Como objetivo de calidad interna del laboratorio se marcó <5.5% de muestras hemolizadas.

Se analizaron los resultados obtenidos mediante Microsoft Excel 2019, comparando los porcentajes obtenidos antes (Vacumed® gel separator+clot activator) y después de la implementación del tubo de bajo vacío (BD Vacutainer® SST Advance) en octubre de 2022.

**Resultados:** El porcentaje de muestras hemolizadas (IH>50) respecto al total en los meses previos al uso de los nuevos tubos se encontraba siempre con valores muy superiores al objetivo establecido (promedio año 2021: 10,61%, promedio enero-septiembre2022: 12,37%).

A partir del mes de Octubre de 2022, tras la implantación de dichos tubos de bajo vacío en el Servicio de Urgencias, se observó un pronunciado descenso del IH en las muestras recibidas. Así se logró bajar el porcentaje de muestras hemolizadas hasta aproximadamente un 5%, cumpliendo el estándar marcado previamente (Octubre2022: 5,54%, Noviembre2022: 4,9%, Diciembre2022: 4,82%, Enero2023: 6,75%, Febrero2023: 5,42%, Marzo2023: 4,98%, Abril2023: 4,74%).

**Conclusión:** Reducir el grado de hemólisis es esencial para asegurar la calidad de los resultados obtenidos por el laboratorio clínico, evitando así repetir extracciones y retrasos en las tomas de decisiones que repercutirán en el bienestar del paciente.

Los servicios de Urgencias a menudo trabajan con una presión añadida debido a su volumen asistencial, el tipo de paciente al que se enfrentan y la necesidad de obtener resultados con rapidez. Esto influye en el porcentaje de muestras hemolizadas, elevándolo por encima del resto de servicios del hospital.

Este estudio ha demostrado que con la utilización de tubos de bajo vacío se consigue disminuir de forma drástica el porcentaje de muestras hemolizadas sin modificar ningún otro factor, reduciendo así el número de muestras rechazadas como consecuencia de las interferencias causadas por la hemólisis.

#### Bibliografía:

1. Rifai N. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Elsevier; 2018.
2. Giuseppe L. Hemolyzed specimens: a major challenge for emergency departments and clinical laboratories. Critical reviews in clinical laboratory sciences. Volume 48, 2011. Pages 143-153.
3. Gómez Rioja, R., Alsina Kirchner, M., Álvarez Funes, V., Barba Meseguer, N., Cortés Rius, M., Llopis Díaz, M. and Martínez Bru, C., 2009. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Revista del Laboratorio Clínico, 2(4), pp 185-195.

624

### EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE 29 MAGNITUDES BIOQUÍMICAS EN TUBOS CON HEPARINA DE LITIO SIN GEL SEPARADOR

F.J. Illana Camara, L. Guiñón Muñoz, C. Martínez Brú, Á. García Osuna.

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Introducción:** Nuestro laboratorio core ha incorporado una cadena automatizada que permite integrar y conectar las fases preanalítica, analítica y postanalítica para el análisis de muestras de diferentes especialidades. El almacenamiento automatizado de muestras en neveras postanalíticas y el procesamiento automatizado de pruebas añadidas son algunos de los aspectos que tienen mayor impacto en la eficiencia del laboratorio, ya que permiten reducir el tiempo que requiere la gestión manual de estas muestras.

En nuestro hospital, los análisis de bioquímica en las analíticas urgentes se realizan en plasma. Hasta el momento de la instalación de la cadena, el plasma sobrante se separaba manualmente del resto de células y se almacenaba a -20°C durante dos días. La automatización del almacenado de las muestras urgentes y su adecuada conservación en la nevera postanalítica fue uno de los objetivos a alcanzar por el laboratorio tras la adquisición de la cadena.

El presente trabajo evalúa la posibilidad de almacenar en la nevera postanalítica las muestras urgentes en tubos primarios durante 48 horas, a través de un estudio de estabilidad de las magnitudes bioquímicas solicitables desde urgencias.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 20 muestras de pacientes recogidas en tubos de heparina de litio sin gel separador (Sarstedt®). Para cada muestra se analizaron 29 magnitudes a tiempos 0h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h y 48h. Las muestras se mantuvieron tapadas en nevera tras cada análisis. ADA, albúmina, fosfatasa alcalina, ALT, Amilasa, AST, bilirrubina total, bilirrubina directa, calcio, colesterol, CK, cloruro, creatinina, GGT, glucosa, potasio, LDH, lipasa, magnesio, mioglobina, sodio, fósforo, proteína total, triglicéridos, urea y ácido úrico se analizaron en el equipo Alinity c (Abbott Laboratories). TSH, T3 libre y T4 libre se analizaron en Alinity i (Abbott Laboratories).

El criterio para evaluar la estabilidad de los analitos fue el Total Limit of Change (TLC), de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$TLC = \pm\sqrt{(1.65*CVa)^2 + (0.5*CVb)^2}$$

CVa: Variabilidad analítica del laboratorio últimos 6 meses; CVb: Variabilidad biológica intraindividual (EFLM)

Cuando la diferencia relativa entre el resultado obtenido en cada uno de los tiempos analizados y el resultado a tiempo 0h superó el TLC, la magnitud se consideró no estable y se seleccionó el tiempo anterior como tiempo máximo de estabilidad (TME).

**Resultados:** De las 29 magnitudes estudiadas, 24 cumplieron el criterio de estabilidad para un tiempo de almacenamiento de 48 horas.

Las 5 magnitudes que no cumplieron este criterio fueron glucosa (TME=2 horas), potasio (TME=4 horas), LDH (TME=4 horas), AST (TME=6 horas) y fósforo (TME=6 horas).

**Conclusiones:** La estabilidad bajo refrigeración de algunas magnitudes de bioquímica en nuestro tubo primario fue inferior al tiempo de almacenamiento establecido en el laboratorio para las muestras urgentes (48h). Por ello, fue necesario implementar acciones adicionales que impidiesen la realización de la prueba tras el TME.

En nuestro laboratorio, decidimos realizar una alícuota postanalítica a todas las muestras de urgencias para separar el plasma, que posteriormente son almacenadas automáticamente en la nevera postanalítica.

#### Bibliografía:

- Vercrussse, K. Total lab automation: sample stability of clinical chemistry parameters in an automated

storage and retrieval module. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 60, no. 1, 2022, 52-59.

- Parra-Robert, M. Improvement in the stability of serum samples stored in an automated refrigerated module. *Clinical Biochemistry*, 49(18), 2016, 1396-1398.

## 625

### EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE NOTIFICACIÓN DE VALORES CRÍTICOS

E. Martín Torres<sup>1</sup>, L. Morell Jurado<sup>1</sup>, L. Cervera Palou<sup>1</sup>, F. Sánchez Escribano Del Palacio<sup>2</sup>, M. Lorenzo Lozano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario, Toledo; <sup>2</sup>Hospital de Mérida, Mérida.

**Introducción:** En base a un objetivo específico de la estrategia autonómica de seguridad del paciente se decidió elaborar un procedimiento de notificación de valores críticos (VC) por el laboratorio con la finalidad de mejorar la seguridad del paciente en la gestión de pruebas diagnósticas. Tras la creación de un protocolo consensuado con los clínicos, formación de los profesionales de laboratorio e implantación en enero de 2023, se decide evaluar la consecución de objetivos mediante indicadores.

**Objetivos:** Evaluar la implantación del protocolo de notificación de valores críticos en nuestro laboratorio clínico mediante indicadores.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo, donde se exportaron del sistema de información de laboratorio (SIL) las peticiones de febrero a abril de 2023 donde se había generado la prueba "notificación de valor crítico". Los indicadores calculados y los estándares se muestran en la tabla 1. Los tiempos de respuesta (TR), calculados como hora de validación de la prueba – hora de creación de la prueba, se expresan en el p90 en horas:minutos.

INDICADORES		ESTÁNDAR
1	(número VC avisados/número VC totales)*100	1. Óptimo: 95-100% 2. Aceptable: 90-94% 3. Crítico: <90%
2	(número VC totales/número pruebas totales)*100	2%
3	TR urgencias	1. Oportuno: < 15 minutos
4	TR atención primaria (AP)	2. Aceptable: <60 minutos 3. Inoportuno: >60 minutos

**Resultados:** La tabla 2 muestra los resultados de los indicadores calculados.

INDICADORES	FEBRERO	MARZO	ABRIL
1	(990/1501)*100= 65,95%	(1069/1549) *100=69,01%	(844/1285) *100=65,68%
2	(1501/46853) *100=3,2%	(1549/51844) *100=2,98%	(1285/43428) *100=2,96%
3	TR urgencias 01:19 (n=857)	01:01 (n=986)	01:09 (n=747)
4	TR AP 23:35 (n=106)	24:32 (n=70)	72:01 (n=70)

**Conclusión:** El indicador 1 evidencia un porcentaje de resultados notificados clasificado como crítico según los estándares en todos los meses. El segundo indicador permite analizar si el número de valores críticos totales es adecuado, ya que el objetivo es notificar lo realmente importante, sin sobrecargar al personal de laboratorio ni a los solicitantes. Un resultado por encima del 2% (1) en los tres meses, nos indica que el porcentaje de VC es elevado. Los TR en urgencias y AP son inoportunos, según lo referido en la guía CLSI GP-47, superando en todos los meses los 60 minutos. Ninguno de los indicadores cumple con los objetivos, pero es necesario considerar que el protocolo se ha evaluado inmediatamente tras su implantación y son imprescindibles nuevas medidas y una valoración posterior. Las medidas incluyen:

1. Indicador 1: nueva sesión formativa y de concienciación de la importancia de VC.
2. Indicador 2: reunión con el personal de laboratorio y clínicos para valorar su opinión y modificar el listado y/o los rangos.
3. Indicadores 3 y 4: los profesionales de laboratorio revisarán la prueba "notificación de valor crítico" diariamente antes de finalizar su jornada laboral para informar los resultados de AP en el día y no tras 24 horas.

Cabe destacar la importancia de una evaluación dinámica y periódica de los procedimientos implantados mediante el uso de indicadores según el ciclo de calidad PHVA.

#### Bibliografía:

- Valenstein PN. Notification of critical results: a college of american pathologists Q-probes study of 121 institutions. *Arch Pathol Med.* 2008;132: 1862-1867.
- Criado L. Uso de valores críticos como herramienta fundamental en la seguridad del paciente por el laboratorio. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2020;67(2):69-75.
- Delgado JA. Assessment of a laboratory critical risk result notification protocol in a tertiary care hospital and their use in clinical decision making. *Biochem Med (Zagreb).* 2019;29(3):030703.

626

## EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA TÉCNICA ALEX (ALLERGY EXPLORER) EN NUESTRO CENTRO

S. Bérnago Vázquez, L. González García, C. González Fernández, J. Trapé Pujol.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa.

**Introducción:** ALEX es una técnica de diagnóstico molecular que permite determinar la sensibilización por medio de moléculas alergénicas purificadas naturales o recombinantes, mejorando la precisión del diagnóstico y el tratamiento del paciente polisensibilizado con alta sensibilidad y especificidad.

Determina 300 alérgenos, de los cuales 118 son inhalantes, 154 alimentarios y 23 de otros tipos (venenos, látex, etc).

El *gold standar* de determinación de IgE específica de alérgenos es mediante fluoroenzimoinmunoensayo realizada por InmunoCAP.

Considerando el precio pactado de los alérgenos individuales realizados mediante InmunoCAP, se calcula que a partir de 8 alérgenos en una misma petición, es más rentable realizar la nueva técnica molecular que la técnica clásica, siempre y cuando los alérgenos estén incluidos en el ALEX.

**Objetivos:** Valorar la evolución de peticiones a las que se solicita la prueba ALEX desde su implementación en 2021 y comparar los costes durante el año 2022 entre la nueva técnica ALEX y las peticiones de alérgenos individuales realizados por InmunoCAP. Además, se pretende establecer un algoritmo de trabajo para gestionar las peticiones de pacientes a las necesidades del servicio.

**Material y métodos:** Se revisa el total de peticiones del Servicio de Alergia a las que se le pide la prueba ALEX durante el año 2021 y 2022 y las peticiones realizadas con 8 o más alérgenos individuales mediante la técnica InmunoCAP en el mismo período de tiempo.

#### Resultados:

Perfiles	N alérgenos	Coste /paciente	N petic. 2021	N petic. 2022	Total 2021	Total 2022
ALEX	300	75 €	280	465	21.000 €	34.875€
Alérgenos InmunoCAP	≥8	80 €	106	56	8.480€	4.480€

Se emiten un total de 745 informes desde la puesta en marcha de la nueva técnica molecular ALEX, 280 informes se realizan durante el primer año y 465 informes durante el segundo año (2022), incrementando su demanda en un 66%.

Entre 2021 y 2022 disminuye en 47% el número de peticiones de 8 o más alérgenos pedidos al laboratorio con el consiguiente ahorro, pero todavía se solicitan peticiones con demasiados alérgenos.

Se pueden ahorrar 4.480 € si se sustituye el perfil de paciente polisensibilizado realizado mediante la técnica de InmunoCAP por una técnica de diagnóstico molecular, ya que el precio de la petición de 8 alérgenos es mayor o igual que la del ALEX y la información obtenida del ALEX es más amplia y específica.

Ante estos resultados se propone implementar un algoritmo informático de trabajo por el que si se solicita una petición de más de 8 alérgenos, se sustituyen estos alérgenos por una prueba ALEX.

**Conclusiones:** Dado el perfil de sensibilización de nuestra zona, con alta prevalencia de pacientes polisensibilizados, consideramos que esta técnica tiene una alta rentabilidad en el caso de pacientes con sensibilización a más de un alérgeno.

Tras un año trabajando con ambas técnicas, se plantea un cambio en el algoritmo de trabajo para pacientes polisensibilizados, en el que se realizaría la técnica ALEX en lugar de los perfiles de polisensibilización de InmunoCAP.

#### Bibliografía:

- Matricardi, P. M., et al.. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 143(3), (2019)831–843. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1021>
- Koch, L., et al. . Molecular allergy diagnosis is sensitive and avoids misdiagnosis in patients sensitized to seasonal allergens. *Clinical and translational allergy*, 13(3),(2023)e12231. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12231>

627

### EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE RECHAZO DE SOLICITUDES INADECUADAS DE TIPAJE HLA EN ENFERMEDAD CELIACA

J. Núñez Rodríguez, R. Sáez De La Maleta Úbeda, M. Rodríguez Albo, M. Mujika Marticorena, D. Sánchez Ospina, A. Matilla Gutiérrez, J. Sánchez Maggiora.

*Hospital Universitario, Burgos.*

**Introducción:** En el estudio de la enfermedad celiaca (EC) el tipaje HLA es una prueba cuya utilidad radica en su elevado valor predictivo negativo, puesto que un resultado negativo para DQ2 y DQ8 excluye con una probabilidad mayor del 99% el diagnóstico de EC. Por otro lado, su valor predictivo positivo es muy bajo, pues estos haplotipos están presentes en un amplio porcentaje de la población. Según el último protocolo del Ministerio de Sanidad (2018), el estudio genético del HLA no figura en el abordaje inicial de la EC, teniendo utilidad únicamente en familiares de primer grado, pacientes de riesgo, casos dudosos o con discordancia entre serología y biopsia, niños con alta sospecha y anticuerpos anti-transglutaminasa elevados (diagnóstico sin biopsia) y pacientes siguiendo una dieta sin gluten.

Hemos observado en nuestro entorno que un considerable número de solicitudes de HLA no obedecen a estos criterios, siendo procedente su rechazo. Así, comenzando el año 2022 se decide rechazar aquellas determinaciones no justificadas.

**Objetivos:** Evaluar el impacto derivado de la implantación de un protocolo de rechazo de solicitudes de HLA en pacientes con sospecha de EC, iniciado en enero de 2022.

**Materiales y métodos:** Se ha evaluado el número de solicitudes de tipaje HLA del año anterior y hasta un año después de comenzar el protocolo (enero de 2021 a diciembre de 2022) y el número de pruebas rechazadas en 2022 como consecuencia de esta medida. El coste unitario del tipaje HLA es de 46,72 euros.

Para la aplicación de este protocolo se ha revisado la historia clínica correspondiente a cada petición, rechazándose las muestras que no cumplieron alguno de los criterios reseñados anteriormente. A estas peticiones se les añade el comentario: "No procede estudio genético de enfermedad celiaca como prueba de cribado".

El hecho de tener que obtener la información de la historia imposibilita la aplicación de reglas de rechazo en función al diagnóstico en el SIL.

**Resultados:** En el año 2021 se han realizado 308 tipajes HLA para estudio de EC. En el año 2022 se han realizado 121 tipajes HLA, mientras que se han rechazado 235 determinaciones por no cumplir criterios que justifiquen la petición (356 solicitudes en total). Esto implica que se ha rechazado el 66% de las peticiones recibidas, lo que conlleva un ahorro en costes directos de 10979,20 euros.

**Conclusiones:** A pesar de que el rechazo de peticiones de tipaje HLA no ha surtido ningún efecto pedagógico sobre los peticionarios –el número de solicitudes de HLA ha aumentado aproximadamente un 15%–, los datos del año 2022 nos permiten afirmar que se ha conseguido adecuar la demanda de HLA en EC: observamos que no procedía la realización de un importante porcentaje de las peticiones que llegaban al laboratorio (66%), con el consiguiente ahorro en costes directos e indirectos, así como en las posibles

consecuencias para el paciente derivadas de un diagnóstico erróneo de EC.

En base a nuestros resultados, consideramos que la gestión de la demanda del tipaje HLA en EC es procedente y eficaz.

#### Bibliografía:

- Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca. Servicio de Evaluación del Sistema Canario de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2018.

628

### EVALUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE NO HACER DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL

A. García Narbón, S. Serrano Martínez, R. Gómez Molina, E. Prada De Medio.

*Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.*

**Introducción:** La anemia constituye uno de los problemas médicos más relevantes durante la gestación. La determinación de ferritina sérica utilizada para conocer el estado del balance del hierro tiene un uso limitado durante el embarazo: al ser un reactante de fase aguda positivo puede enmascarar una deficiencia de hierro y su concentración disminuye hacia las últimas fases del embarazo por hemodilución fisiológica.

La disminución de ferritina confirma el diagnóstico de anemia ferropénica, pero niveles normales o aumentados no la descartan. Esto determina que el cribado y seguimiento de la anemia durante el embarazo debe realizarse con una prueba más sensible como la hemoglobina (Hb) con valores de referencia ajustados a la gestación.

La anemia gestacional se produce cuando: Hb < 11 g/dL durante primer y tercer trimestre; Hb < 10,5 g/dL durante el segundo trimestre. Se diagnosticará de ferropenia con niveles de ferritina menores a 30 ng/mL.

**Objetivos:** Evaluar la Recomendación de No Hacer: ferritina como prueba de cribado de anemia ferropénica durante el embarazo, avalada por las principales Sociedades científicas de Laboratorio Clínico y poder consensuar con el clínico peticionario la eliminación de dicha prueba del perfil gestacional.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de 421 mujeres procedentes de centros de salud de Atención Primaria que acudieron al seguimiento del segundo trimestre de gestación desde Enero de 2022 hasta Abril de 2023. Los datos de las variables fueron recogidos en un soporte informático para realizar estudios estadísticos con el programa SPSS. Se realizó un análisis descriptivo para cada variable y comparación mediante el estadístico Chi-Cuadrado.

**Resultados:** La edad media de las pacientes del estudio fue de 32 años (27-35) con un resultado medio de hemoglobina de 12,03±1,08 g/dL y de ferritina 18,30 ng/mL (11,60-39,60). De todas ellas, 384 (93,6%) presentaron valores de hemoglobina mayores a 10,5 g/dl y 27 (6,4%) menores a 10,5 g/dL que indicaría anemia gestacional. En cuanto a la ferritina, 280 pacientes (66,5%) tuvieron valores de ferritina inferiores a 30 ng/mL y 141 (33,5%) superiores a 30 ng/mL.

En la tabla se expone la comparación de variables dicotómicas en una tabla de contingencia en función del estadístico Chi-Cuadrado con una p<0,05.

HEMOGLOBINA (g/dL)	FERRITINA (ng/mL)		TOTAL
	<30	≥30	
<10,5	26 (96,6%)	1(3,7%)	27
≥10,5	254 (64,5%)	140 (35,5%)	384
<b>TOTAL</b>	280	141	421

**Conclusiones:** Se observa que en aquellos casos donde la hemoglobina es baja los depósitos de ferritina también están disminuidos, por lo tanto, se debería solicitar de forma rutinaria la hemoglobina y ante un resultado positivo realizar la medición de ferritina para confirmar el diagnóstico de anemia ferropénica y adecuar el tratamiento y seguimiento de la paciente. Todo esto mejoraría la gestión de la demanda de la prueba de ferritina durante el embarazo, reduciendo resultados falsos positivos y costes de laboratorio. Solo en aquellas pacientes con alto riesgo de padecer ferropenia durante la gestación (anemia ferropénica previa, hemoglobinopatías, anemia hemolítica, déficit nutricional) se deberá solicitar de forma sistemática el nivel de ferritina independiente al perfil gestacional.

#### Bibliografía:

1. Cámara Hernández, V. González Pereira, N. Decisiones Inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. 2ª Edición. Madrid: Arán Ediciones; 202
2. <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/Anemia-durante-la-gestacion-y-el-puerperio.pdf>

629

## EVALUAR ESTRATEGIAS BASADAS EN LAS RECOMENDACIONES DE NO HACER PARA EL CONTROL DE LA DEMANDA DE FERRITINA

A. García Narbón, S. Serrano Martínez, A. Peña Cabia, E. Colastra Ugena, I. Pereira González, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

**Introducción:** El número de solicitudes de pruebas de laboratorio crece a una media de un 69% anual, lo que justifica la necesidad de implantar un sistema para la gestión de la demanda. El término "not to do", cuyo significado es "no hacer", debe ser aplicado en el laboratorio clínico de una manera amplia, siendo las determinaciones a no hacer aquellas cuya realización no aporta información adicional al diagnóstico, pueden generar molestias al paciente, aumentan el riesgo de falsos positivos, retraso en el diagnóstico y no son coste-efectivas.

Las diferentes estrategias de la modulación de la demanda pueden reducir hasta un 25% el número de pruebas innecesarias. Entre estas estrategias, las Sociedades Científicas Nacionales desarrollan desde 2013 un proyecto liderado y avalado por el Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad, basado en las recomendaciones de "No Hacer".

**Objetivos:** Establecer herramientas de gestión de la demanda para el control de la frecuencia de repeticiones de ferritina y evaluar el grado de implantación de dichas estrategias basadas en las Recomendaciones de No Hacer, avaladas por las principales Sociedades Científicas de Laboratorio Clínico.

**Material y método:** Análisis retrospectivo de las peticiones rechazadas de Ferritina tras la implantación de la regla desde Julio de 2022 hasta abril de 2023, aplicando criterios de Recomendación de No hacer: No se recomienda la determinación de ferritina con una periodicidad inferior a 120 días cuando el valor previo es normal. Se excluyeron de estas reglas pacientes menores de 14 años y aquellos procedentes del Servicio de Hematología y Nefrología.

Se aplicaron reglas automáticas en el Sistema informático de Laboratorio (Modulab) y todos los datos se procesaron en tabla Excel.

**Regla aplicada:** no repetición de ferritina en un tiempo < 120 días si valor previo normal.

#### Resultados:

Ferritina	Julio 2022-Abril 2023
Nº de peticiones totales de Ferritina	45.211
Nº de Pruebas de Ferritina rechazadas	1676
% de Ferritinas rechazadas	3.71%
Estimación presupuesto ahorrado	772.46 €

Ferritina 2022	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Nº de peticiones totales de Ferritina	1137	4161	5018	5224	5211	4064
Nº de Pruebas de Ferritina rechazadas	41	207	256	190	172	157
% de Ferritinas rechazadas	3.60	4.97	5.10	3.64	3.30	3.86

Ferritina 2023	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Nº de peticiones totales de Ferritina	5076	4950	5656	4714
Nº de Pruebas de Ferritina rechazadas	162	147	189	155
% de Ferritinas rechazadas	3.19	2.97	3.34	3.28

**Conclusión:** Aunque con pequeñas fluctuaciones, se observa un descenso en el porcentaje de ferritinas rechazadas (<5%) en los últimos meses, que evidencia que la labor de comunicación motivo de rechazo mejora la adecuación de la demanda de esta prueba. Se debe seguir monitorizando para comprobar la evolución favorable o si fuese preciso implantar nuevas estrategias de gestión.

Las recomendaciones pretenden profundizar en la educación de los médicos peticionarios para que soliciten las pruebas adecuadas en el momento idóneo, utilizando para ello alertas informáticas y proporcionando mensajes a través del SIL. La percepción que el clínico pueda tener es uno de los factores que más puede condicionar el éxito.

#### Bibliografía:

1. Cámara Hernández, V. González Pereira, N. Decisiones Inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. 2ª Edición. Madrid: Arán Ediciones; 202
2. [https://labgetafe.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=131:ferritina&catid=59&Itemid=322&lang=es](https://labgetafe.com/index.php?option=com_content&view=article&id=131:ferritina&catid=59&Itemid=322&lang=es)

3. Guía de diseño y mejora continua de procesos asistenciales. Proceso asistencial integrado. Anemias. Consejería de salud. Junta de Andalucía. 2003.

### 630

#### FACTORES CLAVE EN LA IMPLANTACIÓN DEL MODELO SIX SIGMA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

R. Oliván Esteban<sup>1</sup>, M. Palacios Gasós<sup>1</sup>, T. Fernández Guillén<sup>1</sup>, A. Fernández Alonso<sup>2</sup>, A.M. Ballesta<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Analiza HLA Montpellier, Zaragoza; <sup>2</sup>Analiza Sociedad de diagnóstico, Zaragoza.

**Introducción:** La metodología six-sigma es un modelo utilizado en la mejora de procesos que permite disminuir la variabilidad, y lograr un aumento de la eficiencia y la calidad, aumentando la detección de errores.

**Objetivo:** Determinar la importancia que tienen las variables Error total admisible (ETa), sesgo y coeficiente de variación (CV) en la determinación de la métrica sigma, así como evaluar la mejor forma de calcular estos parámetros.

**Material y Método:** Se han calculado los valores de sigma de 22 magnitudes mediante la fórmula ETa-sesgo/CV, utilizando para ello:

- La selección de la especificación de calidad (EC): mínimas, deseables, óptimas y EMC.
- El cálculo del sesgo: se ha evaluado el control de calidad externo mensual correspondiente al año 2022 (SEQC), tomando como referencia el valor del grupo par, obteniendo el sesgo de la media de errores obtenidos por el laboratorio.
- El coeficiente de variación, obtenido del control de calidad interno gestionado a través del software Unity Real time de Biorad; en nuestro caso se ha seleccionado el que corresponde al valor más cercano al nivel de decisión clínica.

Se han dado como correctos valores de sigma superiores a 3, que se corresponden con rendimientos del 93,32%.

**Resultados:** Los valores más discretos de sigma, son los obtenidos para las magnitudes albúmina (2,68), calcio (2,12), cloro (2,77), magnesio (1,27) y sodio (2,35), donde se obtienen valores por debajo de 3 incluso con las EMC (especificaciones más laxas para estos analitos). En el lado opuesto, tenemos la CPK (4,33)L, hierro (7,11) y triglicéridos (7,29), que nos dan valores muy por encima de 3 con las EC óptimas.

**Conclusión:** La métrica six-sigma es empleada en los laboratorios clínicos para disminuir la variabilidad de los procesos; en este caso hemos evaluado la importancia que poseen las tres variables implicadas en el cálculo del mismo. Con ello se ha conseguido evaluar el desempeño del laboratorio, y ayuda a definir las reglas operativas para el control de calidad interno, además de contribuir a la detección de errores que lleven a la implementación de medidas correctivas para la mejora continua del laboratorio clínico.

Los valores más bajos de sigma se han obtenido para las magnitudes con fuerte regulación homeostática, como sodio, cloro, magnesio, calcio, proteínas totales y albúmina. Los valores más altos de sigma, nos van a permitir fijarnos metas más estrictas de error total admisible como en los

triglicéridos, hierro y CPK.

Se ha observado, que la selección de la especificación de calidad va a determinar el ETa que debe cumplir el laboratorio; la obtención de valores de sigma más discretos, no debe llevar a la selección de especificaciones más laxas, pues una EC adecuada a las características de cada laboratorio, nos va a ayudar a detectar errores, y ello nos llevará a la obtención de mejores resultados en términos de calidad. La métrica sigma ha de ir siempre acompañada de la especificación de calidad empleada para su cálculo.

#### Bibliografía:

- Maris S., Aplicación de seis sigma en el laboratorio clínico. En: Acta bioquímica clínica latinoamericana. 2019; 53(4):525-537.
- Pineda D., Importancia de la selección de una especificación de calidad adecuada en la aplicación del modelo seis-sigma en el laboratorio clínico. En: Rev Lab Clin. 2012; 5(4):170-176.
- <https://biologicalvariation.eu/>

### 631

#### GESTIÓN DE INCIDENCIAS EN EL LABORATORIO RELACIONADAS CON SEGURIDAD DEL PACIENTE

F. García Caballero, R. Escobar Conesa, B. Esteban Jiménez, A. Quesada Marín, F.I. Rodríguez Sánchez, E. Sánchez Fornieles.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

**Introducción:** La seguridad del paciente debe ser un pilar fundamental del Laboratorio Clínico, para ello todos los trabajadores y categorías tienen que estar involucrados con el fin de evitar eventos que sean potencialmente susceptibles de ocasionar daño involuntario a un paciente a consecuencia de la asistencia sanitaria.

Con este propósito se crean herramientas para poder notificar y gestionar las incidencias que se produzcan, identificar deficiencias que pongan de manifiesto la oportunidad de mejora continua y conseguir minimizar su impacto.

Es el caso de la <https://www.seguridadpaciente.es/sistema-de-notificaciones/> o la aplicación Avizor que permite la notificación de forma anónima por parte de profesionales y usuarios.

**Objetivo:** Analizar las incidencias relacionadas con la seguridad del paciente en función de la procedencia de la muestra (hospitalaria o extrahospitalaria).

**Material y métodos:** En el Laboratorio se dispone de varios registros de notificaciones de seguridad:

- 1) Web corporativa de seguridad del paciente.
- 2) Incidencias detectadas por el personal del Laboratorio de cualquier categoría de las muestras recibidas durante la fase preanalítica, analítica y postanalítica.
- 3) Incidencias detectadas en función de la procedencia de la muestra (hospitalaria o extrahospitalaria).

En cualquiera de los registros es necesario describir de forma clara y concisa qué, cómo, por qué y dónde ocurrieron los hechos y qué medidas se toman de forma inmediata.

**Resultados:** En el registro por procedencias realizado durante el año 2022 consta de 79 puntos de extracción.

Se recibieron 351031 peticiones durante el período de enero a diciembre de 2022. Se detectan 1367 incidencias con una media de 114 mensuales, siendo todas relacionadas

con la fase preanalítica (95% errores de registro y 5% contenedor inadecuado).

En cuanto a la procedencia, el 14 % (185) corresponde a nivel hospitalario mientras que el 86% (1182) es extrahospitalaria. En todos los casos, se establece comunicación con el servicio o centro peticionario, se aplican las medidas correctivas necesarias e incrementar la necesidad de formación y comunicación para evitar futuras reincidencias.

Se establece que el número de incidencias es un 0.4% respecto al número total de muestras, no se repiten de forma reiterada en la misma procedencia. Se detectan errores aleatorios y no sistemáticos.

**Conclusiones:** Unos de los objetivos dentro del trabajo realizado en el Laboratorio Clínico es tener conciencia y velar por la seguridad del paciente. Los incidentes notificados son analizados con la finalidad de identificar y establecer acciones de mejora para evitar la posibilidad de su repetición.

#### Bibliografía:

- Un sistema de notificación de incidentes hospitalarios (2016-2019): Aprendiendo de la percepción del notificador sobre el riesgo, la gravedad y la frecuencia de los eventos adversos de los incidentes. de la Torre-Pérez L, Granés L, Prat Marín A, Bertran M.J. *Healthc Qual Res.* 2023 marzo-abril;38(2):93-104.
- Lecciones aprendidas del desarrollo del Sistema de Aprendizaje de Notificación de Incidentes de Seguridad del Paciente para el Sistema Nacional de Salud Español: SiNASP. Vallejo-Gutiérrez P, Bañeres-Amella J, Sierra E, Casal J, Agra Y. *Rev Calid Asist.* 2014 marzo-abr;29(2):69-7

## 632

### GESTIÓN DE LA FUSIÓN DE PETICIONES CON PRUEBAS DUPLICADAS EN UNA SALA DE EXTRACCIONES CON MÁS DE 480 PACIENTES DIARIOS. CÁLCULO DEL AHORRO

J.M. Comino Cáceres, B. Ontañón Nasarre, D. Párraga García, E.A. López Jiménez, M.D.L.Á. Iglesias De La Puente.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** Una gran parte de los pacientes que acuden a las salas de extracciones de los hospitales están siendo tratados por diferentes especialistas. Por ello, es frecuente que acudan a extracción con varias peticiones y es allí donde se detectará la solicitud de pruebas repetidas. Para minimizar el gasto innecesario derivado de esta incidencia, el laboratorio debe evitar al máximo que de una misma extracción salgan dos o más valores de la misma prueba o más contenedores de los necesarios.

**Objetivos:** Describir el proceso usado en nuestro laboratorio para gestionar las pruebas duplicadas.

Estimar la frecuencia de la incidencia y calcular el ahorro conseguido total y agrupado por tipo de muestra.

**Material y métodos:** Ante la duplicidad de pruebas se realiza una fusión de varias peticiones en una. Para ello se escanea con el programa de gestión preanalítica la petición que contenga el mayor número de muestras como petición principal, quedando asignado automáticamente un número de laboratorio del contador de extracciones y dejando la petición en estado extraído en la Historia Clínica Electrónica (HIS).

A las otras peticiones se les asigna manualmente en el HIS el mismo número de laboratorio seguido de un sufijo. El HIS enviará al Sistema de Información del Laboratorio (LIS) las pruebas a la misma petición, quedando sumadas todas las pruebas que no estén repetidas.

Para el cálculo del ahorro se han seleccionado aleatoriamente 165 peticiones fusionadas consecutivas (una semana entera) y se ha revisado en cada una qué pruebas se han ahorrado. Las pruebas ahorradas se han separado por tipo de muestra y han sido multiplicadas por el coste total, que incluye todos los gastos materiales y de mano de obra

#### Resultados:

MUESTRA	Peticiones que contienen la muestra	COSTE MEDIO por MUESTRA (EUROS)	COSTE TOTAL PONDERADO (euros)
SUERO:BIOQUIMICA/ INMUNO	93,84%	7,76	7,281984
EDTA:HEMOGRAMA/ HB GLICADA/VSG	75,70%	1,84	1,39288
CITRATO	12,30%	0,9	0,1107
ORINA 1 MICCION	20%	0,87	0,174
ORINA 24 HORAS	12,30%	1,1	0,1353
MICROBIOLOGIA	7,60%	2,32	0,17632
COSTE TOTAL POR PETICION			<b>9,271184</b>

Si multiplicamos el coste total por petición (9,27 euros) por el número de peticiones fusionadas que se han contabilizado en el año 2022 (un total de 5172) , obtenemos un ahorro total de 47950 euros que representa un 4,52 % del gasto total de las analíticas extraídas en la sala de extracciones.

**Conclusiones:** Cuando el laboratorio dispone de un procedimiento seguro y poco laborioso puede resultar eficiente la acción de fusionar peticiones repetidas. Con estos datos podríamos afirmar que en nuestro centro el proceso es eficiente ya que el tiempo de fusión de peticiones es de unos tres minutos. Pero si se dispusiera de un programa de gestión preanalítica que facilitara por completo esta actividad podrían mejorarse los tiempos de asistencia para influir positivamente en la atención al paciente en una sala de extracciones con alta afluencia.

## 633

### GESTIÓN ECONÓMICA-SOCIAL DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS

E. Varela Piñón, E. Salgado Barbado, I. Báscones García, L. Ruiz Sanjuán, I. Monge Lobo, N.F. Pascual Gómez, M.D.P. Sanz Martín, M.Á. Sanz De Benito.

*Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.*

**Introducción:** El laboratorio es indispensable en la toma de decisiones clínicas. Permite el diagnóstico y seguimiento de todo tipo de patologías en un tiempo muy reducido, asegurando al mismo tiempo la calidad analítica y la veracidad de los resultados obtenidos. Su valor se incrementa al adoptar medidas que permitan, tanto reducir costes sin afectar a la atención al paciente, como aportar pruebas no solicitadas en caso de ser necesarias. Desde

el Servicio de Análisis Clínicos de nuestro hospital, hemos efectuado cambios de gran impacto en el modelo de gestión, enfocados a mejorar la eficiencia y el control del gasto para favorecer la sostenibilidad del sistema sanitario, sin disminuir la calidad asistencial ofrecida a nuestros profesionales y a nuestros pacientes.

**Objetivo:** Implantación desde el laboratorio de protocolos de diagnóstico y seguimiento que permitan realizar la adecuación de la demanda y mejorar los perfiles diagnósticos en varias patologías mediante el uso de reglas informáticas que controlan las repeticiones innecesarias y que amplían pruebas analíticas necesarias.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de las principales guías clínicas y de los documentos de consenso sobre gestión de la demanda. Se realizaron reuniones con los Servicios clínicos de Cardiología, Endocrino, Hematología, Medicina Interna y Nefrología.

En base a la justificación clínica de las peticiones y las características de cada biomarcador (su vida media en el organismo, la significación clínica de su variación en determinados tiempos y la propia variabilidad biológica de cada sustancia, etc.) se elaboraron 13 protocolos que nos permiten ofrecer una asistencia más eficiente.

Para implementar informáticamente estos protocolos de gestión de la demanda se utilizó la creación de reglas y perfiles en el sistema informático de laboratorio (SIL) Modulab vs 3.0.

Se realizó un estudio retrospectivo de la aplicación de los protocolos y se evaluó su impacto desde un punto de vista coste-financiero en el año 2021.

**Resultados:** Los resultados obtenidos en cuanto a pruebas rechazadas y el ahorro económico que ello ha conllevado gracias a la realización de algunos de estos protocolos durante el año 2021 se resumen en la siguiente tabla:

PROTOCOLOS	PRUEBAS	PRUEBAS PROCESADAS	PRUEBAS RECHAZADAS	AHORRO POR PROTOCOLO GESTIONADO (euros)
Dislipemias	HDL	77459	1625	683
Anemias	Ácido Fólico Vitamina B12 Transferrina	31009 37152 31527	1321 806 1672	3620 1668 1839
Sepsis	PCT	41235	557	3476
Niveles vitamina D	Vitamina D	43130	2366	7548
Insuficiencia cardíaca	ProBNP	8602	128	2253
Diabetes	HbA1c	46238	4229	5075
Gammopatías	Proteinograma	10849	464	599
Hiperbilirrubinemias	Bili Directa	8179	2403	72
<b>TOTAL</b>		<b>335.380</b>	<b>15571</b>	<b>26.833</b>

Tabla 1: Monetización de los costes directos ahorrados por la gestión de la demanda en el año 2021. (Comunicación 633)

**Conclusión:** Es responsabilidad de los profesionales especialistas de laboratorio el trabajar teniendo presente los criterios de racionalidad económica sin mermar la calidad en la atención sanitaria. Ello conlleva una reducción del gasto sanitario en actividades improcedentes y la oportunidad de redirigir dichos recursos a actividades innovadoras, que mejoren y complementen los procesos asistenciales en favor de ofrecer una asistencia integral, eficiente, sostenible y que evoluciona hacia la mejora continua.

#### Bibliografía:

- R Venta Obaya, et al. Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico. Consideraciones sobre la implantación de sistemas automatizados. Comité científico SEQCML 2013.
- Santiago Prieto Menchero, et al. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. AEBML.
- Federico Navajas Luque, et al. Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico (I). Consideraciones sobre los intervalos mínimos de repetición de pruebas. SANAC 2014.

#### 634

### IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN DEL LABORATORIO DE URGENCIAS EN LA DETECCIÓN DE HIPOMAGNESEMIA

M.I. Vázquez Tavera, D. Ramos Chavarino, D. Morell García.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** El magnesio ( $Mg^{2+}$ ) es un catión importante para muchas funciones celulares ya que está implicado en más de 600 reacciones enzimáticas. La hipomagnesemia es relativamente común y suele estar asociada a hipocalcemia además de a hipocalcemia. A pesar de su importancia, muchos casos de hipomagnesemia permanecen sin diagnosticar y/o tratar. El laboratorio puede tener un papel importante en este diagnóstico mediante la implantación de reglas que añadan la determinación de  $Mg^{2+}$  en aquellas peticiones que tengan un valor de  $K^+$  bajo.

**Objetivos:** Comparar la cantidad de casos de hipomagnesemia asociados a hipocalcemia detectados mediante la implantación de reglas recursivas y comprobar si

el aumento esperado en la detección de hipomagnesemias conlleva un aumento del tratamiento de estas.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional realizado en un hospital terciario entre los años 2018 y 2022. Se compararon el número de determinaciones de  $K^+$  y de  $Mg^{2+}$  realizadas en el periodo de un año natural antes de la implantación de la regla y de un año después de la implantación de la misma. Se analizaron resultados de peticiones procedentes de urgencias adultos. La regla



introducida en el laboratorio de urgencias consiste en ampliar automáticamente el  $Mg^{2+}$  en aquellas peticiones que contengan un valor de  $K^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$  y que no se haya determinado ya el  $Mg^{2+}$  en un tiempo inferior a 24h. Se definió como hipomagnesemia niveles de  $Mg^{2+} < 1.6 \text{ mg/dL}$ . Se recogieron valores del año 2018 (pre-regla) y del 2022 (post-regla). Se realizó un test Chi cuadrado para comparar los datos porcentuales obtenidos (añadiendo un análisis subgrupal en valores de  $K^+ < 2.5 \text{ mmol/L}$ ). Se consideró una significación estadística del 5%. También se revisaron las historias clínicas de los pacientes con hipomagnesemia de cada subgrupo para comprobar si la implantación de la regla tuvo impacto clínico terapéutico.

**Resultados:** La siguiente tabla recoge el número total de peticiones para cada una de las diferentes condiciones de estudio y su significación estadística.

	Año 2018	Año 2022	p
Total $K^+$ n(%)	47727	50802	-
$K^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$ n(%)	3589 (7.52%)	3748 (7.38%)	0.395
$K^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$ con $Mg^{2+}$ n(%)	156 (4.35%)	1545 (41.22%)	<0.00001
$K^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$ con $Mg^{2+} < 1.6 \text{ mg/dL}$ n(%)	45 (0.09%)	386 (0.76%)	<0.00001
$K^+ 2.5 - < 3.5 \text{ mmol/L}$ con $Mg^{2+} < 1.6 \text{ mg/dL}$ n(%)	39 (86.67%)	366 (94.82%)	0.03
$K^+ < 2.5 \text{ mmol/L}$ con $Mg^{2+} < 1.6 \text{ mg/dL}$ n(%)	6 (13.33.%)	20 (5.18%)	0.03

Al revisar las historias clínicas, se observó que en ambos años el 60% de los casos de hipomagnesemias fueron tratados.

**Conclusiones:** La implantación de una regla que amplía la determinación de  $Mg^{2+}$  en casos de hipocalemia en el paciente adulto que acude a urgencias, aumenta la detección de hipomagnesemias en números absolutos (45 vs 386), y en porcentaje respecto al número total de peticiones de  $K^+$  (0.09% vs 0.76%). Sin embargo, en este estudio se observó que el aumento en la detección no implicó un aumento del impacto clínico terapéutico. La mayoría de hipomagnesemias fueron detectadas en el subgrupo de pacientes con valores de  $K^+$  entre 2.5 y  $< 3.5 \text{ mmol/L}$ .

#### Bibliografía:

- Salinas, María et al. "Potential serum magnesium under request in primary care. Laboratory interventions to identify patients with hypomagnesemia." *Clinical chemistry and laboratory medicine* vol. 58,10 (2020): e221-e223. doi:10.1515/cclm-2020-0106

635

## IMPLEMENTACIÓN DE UN SERVIDOR TERMINOLÓGICO PARA EL DESARROLLO DE SISTEMAS EXPERTOS DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA EN LA GESTIÓN DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD INFECCIOSA

G. González Gacio<sup>1</sup>, J. Villa García<sup>2</sup>, C. Martín Higuera<sup>2</sup>, M. Rodríguez Naque<sup>1</sup>, D. Folgueira López<sup>2</sup>, T. Mas Mota<sup>1</sup>, N. Muro Amuchastegui<sup>3</sup>, P. Serrano Balazote<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>BITAC, Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>3</sup>Roche Diagnostics, Barcelona; <sup>4</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** Cuantificar el impacto del uso de antimicrobianos, estudiar las resistencias o determinar umbrales de uso, son algunos de los conceptos clave para dar soporte a la decisión para la optimización del uso de antimicrobianos y la reducción de casos de resistencia a nivel hospitalario. Sin embargo, hace falta complementar esto con un enfoque más dirigido a la medicina personalizada, que permita integrar el valor potencial de las Herramientas Digitales, la Inteligencia Artificial y ciertos Biomarcadores, para abordar la infección de una forma más precisa e individualizada.

La implementación de plataformas (Servidores Terminológicos "ST") que permitan la gestión de los datos clínicos y de laboratorio y su normalización a estándares terminológicos como LOINC® (Logical Observation Identifiers Names and Codes) o SNOMED CT® (Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms) garantizan la semántica, y es un paso ineludible para la creación de sistemas expertos para la decisión clínica.

**Objetivos:** El objetivo principal es la integración de un Servidor Terminológico en los sistemas de información hospitalaria y de laboratorio, para la elaboración de datos estructurados con estándares y la gestión de contenidos y recursos terminológicos necesarios para la creación de sistemas de Soporte a la Decisión Clínica en la Gestión del Paciente con Enfermedad Infecciosa.

**Materiales y Métodos:** El ST utilizado es una herramienta SaaS (software as a Service) que integra codificadores automáticos basados en algoritmos de String matching y PLN (Procesamiento de Lenguaje Natural).

Se han codificado a LOINC® y SNOMED CT® el conjunto de variables del Sistema de Información del Laboratorio (LIS) del Hospital de Referencia involucrados en este escenario.

La integración con el LIS se realizó mediante consultas de tipo APIs-Restful que cumplen los requisitos de FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resource).

**Resultados:** En una primera fase se codificaron las pruebas de laboratorio, especímenes, microorganismos y antimicrobianos especificados en la tabla. Posteriormente se codificarán los resultados.

	Términos Locales	Estándar utilizado	Cobertura
Pruebas de laboratorio	1001	LOINC	70%
Especímenes	70	SNOMED CT	99%
Microorganismos	3332	SNOMED CT	96%
Antimicrobianos	173	LOINC	90%
Resultados	En proceso	LOINC ANSWERS/ SNOMED CT	En proceso

La cobertura identifica el porcentaje de variables representado por el estándar propuesto con una relación semántica equivalente.

**Conclusión:** Esta herramienta permite integrar la información clínica de los pacientes procedente de diversas aplicaciones informáticas del hospital (historia clínica, datos de laboratorio y microbiología, programa de prescripción y programa de dietas), para ayudar a los profesionales sanitarios a mejorar en seguridad y eficacia los tratamientos farmacológicos con antimicrobianos. La normalización con estándares terminológicos permite la explotación de la información clínica y diagnóstica relevante y son la base para la creación de sistemas expertos de ayuda a la decisión

clínica. Además, facilita la interoperabilidad entre sistemas dentro y fuera de la organización sanitaria.

Por otro lado, el ST permite dar soporte a otros contextos clínicos dentro del dominio de la Microbiología como es el reporte de Enfermedades de Declaración Obligatoria o en otros dominios como en el de la Medicina de Precisión en Oncología o en el diagnóstico de la Enfermedades Raras.

#### Bibliografía:

- Rinaldi E, Saas J, Thun S. Use of LOINC and SNOMED CT with FHIR for Microbiology Data. *Stud Health Technol Inform.* 2021 May 24;278:156-162. doi: 10.3233/SHTI210064. PMID: 34042889.
- Rajput AM, Triep K, Endrich O. Semi-Automated Approach to Map Clinical Concepts to SNOMED CT Terms by Using Terminology Server. *Stud Health Technol Inform.* 2022 May 16;293:67-72. doi: 10.3233/SHTI220349. PMID: 35592962.
- García-Jiménez A, Moreno-Conde A, Martínez-García A, Marín-León I, Medrano-Ortega FJ, Parra-Calderón CL. Clinical Decision Support using a Terminology Server to improve Patient Safety. *Stud Health Technol Inform.* 2015;210:150-4. PMID: 25991120.

636

### INFLUENCIA DE LOS HIPERPARÁMETROS APLICADOS EN EL MODELO BAYESIANO PARA LA OBTENCIÓN DE ESTIMADOS DE VARIACIÓN BIOLÓGICA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO TIPO 1

I. Moreno Parro, J. Díaz-Garzón Marco, B. Sufrate Vergara, P. Fernández-Calle.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** El método más utilizado históricamente para la obtención de estimados de variación biológica (VB) intra e interindividuales ( $CV_I$ ;  $CV_G$ ) es el análisis de la varianza (ANOVA). Para su aplicación, es necesario realizar un análisis exhaustivo de *outliers* intra-duplicados, intra- e inter-sujeto. El modelo Bayesiano se ha postulado como una alternativa, con la ventaja de que no es imprescindible que las varianzas sean homogéneas, evitando el sesgo asociado al tratamiento estricto de *outliers*, y permitiendo obtener  $CV_I$  para cada sujeto. Sin embargo, el método Bayesiano requiere la existencia de estimados previos de VB de la magnitud a estudiar. Se denominan hiperparámetros, y se les puede conferir mayor o menor peso en el cálculo de estimados de VB mediante el ajuste de la desviación estándar (DE) de los mismos.

**Objetivos:** Analizar la influencia del uso de diferentes hiperparámetros en los estimados de VB del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) mediante la aplicación del modelo Bayesiano, utilizando como referencia los estimados derivados del método clásico.

**Material y método:** De 30 sujetos sanos, se recogieron mensualmente muestras de suero durante un año, y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Para el procesamiento, las muestras fueron descongeladas a temperatura ambiente, centrifugadas y analizadas en la misma serie analítica por duplicado. El análisis se realizó mediante inmunoquimioluminiscencia (Immulite 2000–Siemens Healthineers).

Para el cálculo de  $CV_I$  y  $CV_G$  por el método Bayesiano, se utilizaron como hiperparámetros los estimados de los

dos estudios disponibles en la base de datos de la EFLM (<sup>2,3</sup>), aplicando diferentes porcentajes de DE (%DE): más informativos (5%), semiinformativos (25%) y menos informativos (50%). Cuanto menor sea el %DE, más influencia tiene el hiperparámetro sobre el cálculo de los estimados. Se obtuvieron también los estimados a partir del método clásico ANOVA.

Se utilizó el programa estadístico R (v.4.0.2) y el paquete rstan.

**Resultados:** Se obtuvieron 582 resultados (291 muestras). Los estimados de VB calculados están expuestos en la Tabla 1 para cada hiperparámetro utilizado y el grado de influencia concedido.

	Ankrah-Tetteh et al. <sup>2</sup> $CV_I=9,4\%/CV_G=27,0\%$		Nguyen et al. <sup>3</sup> $CV_I=19,8\%/CV_G=63,7\%$	
	$CV_I(\%)-$ (95%IC)	$CV_G(\%)-$ (95%IC)	$CV_I(\%)-$ (95%IC)	$CV_G(\%)-$ (95%IC)
Más informativo (5%)	9,7 (8,9-10,6)	25,9 (23,2-28,6)	9,8 (9,0-10,6)	58,7 (51,6-66,1)
Semiinformativo (25%)	10,6 (9,2-11,9)	18,9 (14,4-25,0)	11,1 (9,6-12,6)	19,1 (14,1-26,2)
Menos informativo (50%)	10,9 (9,4-12,3)	18,0 (13,6-24,0)	11,0 (9,5-12,6)	18,0 (13,6-24,2)

Los resultados obtenidos por el método clásico fueron:  $CV_I=11,0(9,9-12,1)\%$  y  $CV_G=16,0(12,2-22,0)\%$ .

Para el  $CV_I$  no se observaron diferencias significativas atribuidas a la fiabilidad del hiperparámetro (%DE) ni al uso de diferente información previa. Los estimados obtenidos por el método bayesiano fueron similares a los obtenidos mediante ANOVA.

El  $CV_G$  obtenido por el método Bayesiano fue significativamente más alto al obtenido mediante ANOVA cuando se aplicó un hiperparámetro más informativo (DE=5%).

**Conclusión:** La aplicación de diferentes hiperparámetros no tuvo una influencia significativa sobre la estimación del  $CV_I$ .

Respecto a los estimados de  $CV_G$ , cuando se consideraron los hiperparámetros como más informativos, se obtuvieron estimados de VB estadísticamente diferentes a los obtenidos por el método clásico. Por ello, es importante evaluar la fiabilidad de la información previa y ajustar su influencia sobre el modelo para evitar sesgos en los estimados obtenidos.

#### Bibliografía:

- Díaz-Garzón Marco J. Models to estimate biological variation components and interpretation of serial results: strengths and limitations. *Adv Lab Med.* 2020;1(3):20200017.
- Ankrah-Tetteh T. Intraindividual variation in serum thyroid hormones, parathyroid hormone and insulin-like growth factor-1. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(2):167-9.
- Nguyen TV. Within-subject variability and analytic imprecision of insulinlike growth factor axis and collagen markers: implications for clinical diagnosis and doping tests. *Clin Chem.* 2008;54(8):1268-76.

637

**INFLUENCIA DEL TIPO DE MATRIZ BIOLÓGICA PARA LA MEDIDA DE FIBRONECTINA HUMANA**

Á. Puche Candel, M.D. López Abellán, S. Attaibi, M.I. Díaz López, A. Fernández Reina, M. González Morales, E. Martín García, L. García De Guadiana Romualdo.

*Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.*

**Introducción:** La fibronectina es una glicoproteína con un peso molecular aproximado de 500 kDa que está presente en la matriz extracelular. Su concentración disminuye en diversas enfermedades como sepsis, cáncer, quemaduras, desnutrición, coagulación intravascular diseminada y pancreatitis aguda, así como después de un traumatismo o cirugía mayor, debido a su función cicatrizante. La disminución relativa de su concentración es utilizada como índice de gravedad, mientras que un aumento de la misma se considera un signo de pronóstico favorable.

**Objetivo:** Evaluar mediante un estudio de intercambiabilidad de resultados la posible utilidad de la medida de fibronectina en plasma obtenido por centrifugación de sangre anticoagulada con EDTA K3, como alternativa al uso de plasma con citrato sódico, recomendado como matriz de elección por el fabricante (Siemens Healthineers).

**Material y método: Diseño y método de laboratorio:** para el estudio se seleccionaron 40 muestras de sangre recogidas en tubos con citrato sódico y EDTA K3 como anticoagulantes. Tras la centrifugación, la concentración de fibronectina se midió simultáneamente en ambas muestras mediante nefelometría en el analizador BN ProSpec (límite de detección: 1,8 mg/dL). En todas las muestras se comprobó previamente la ausencia de hemólisis, lipemia e ictericia.

**Análisis estadístico:** la intercambiabilidad de la medida entre ambas matrices (plasma-citrato sódico vs. plasma-EDTA K3) fue comprobada mediante:

- Análisis de las diferencias, mediante el diagrama de Bland-Altman.
- Análisis de regresión lineal, mediante regresión no paramétrica de Passing-Bablok, previa comprobación de la linealidad mediante el test de CUSUM y de la correlación mediante el coeficiente de Pearson.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico MedCalc vs 11.

**Resultados:** Las concentraciones medianas (rango) de fibronectina fueron 35,3 mg/dL (14,6-59,7) y 40,2 mg/dL (17,6-70,9) en plasma-citrato sódico y plasma-EDTA K3, respectivamente.

- En el diagrama de Bland-Altman, la media de las diferencias fue 5,5 mg/dL (IC95%: 4,8-6,1).
- En el análisis de regresión de Passing-Bablok, comprobado el supuesto de linealidad por el test de Cusum ( $p > 0,10$ ) y la correlación entre ambas medidas (coeficiente de Pearson: 0,996), se obtuvo la ecuación: y (fibronectina plasma-EDTA K3) = 0,1231 (IC95%: -1,7317 a 1,4594) + 1,1538 (IC95%: 1,1146 a 1,2063) \* x (fibronectina plasma-citrato sódico).

**Conclusión:** Ambos test utilizados para valorar la intercambiabilidad entre dos matrices biológicas, plasma-citrato sódico y plasma-EDTA K3, demuestran que los resultados no son intercambiables.

- El IC95% de la media de las diferencias no incluye el cero.
- La ecuación obtenida por regresión de Passing-Bablok demuestra que existe un error sistemático

proporcional en la medida entre ambas matrices, ya que el IC95% de la pendiente no incluye el 1.

De los resultados de nuestro estudio, se concluye que para la utilización de la matriz plasma-EDTA K3 es necesaria la conversión de la concentración de fibronectina en plasma-citrato sódico, mediante la ecuación obtenida en el análisis de regresión.

**Bibliografía:**

- SEQC. Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos. Recomendaciones para el Estudio de la Veracidad en el Laboratorio Clínico Mediante la Comparación de Procedimientos de Medida. Documentos de la SEQC, 2021, 17-23.
- Speziale P, Arciola CR, Pietrocola G. Fibronectin and Its Role in Human Infective Diseases. *Cells*. 2019 Nov 26;8(12):1516.

638

**INFLUENCIA DEL TIPO DE MATRIZ BIOLÓGICA PARA LA MEDIDA DE LA REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA (MR-PROADM)**

L. García De Guadiana-Romualdo<sup>1</sup>, N. Sancho Rodríguez<sup>2</sup>, P. Torrella Esteban<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena; <sup>2</sup>Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia.*

**Introducción:** La medida de la fracción media de la proadrenomedulina (MR-proADM) es una herramienta útil para la estratificación del riesgo en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y sepsis; además, estudios recientes confirman su valor como criterio de *rule-out* para la toma de decisiones en un servicio de urgencias respecto al alta vs. ingreso hospitalario en pacientes con sospecha de infección.

**Objetivos:** Evaluar la posible utilidad de la medida de MR-proADM en plasma obtenido por centrifugación de sangre anticoagulada con heparina de litio, como alternativa al uso de plasma EDTA K2/K3, recomendado como matriz de elección por el fabricante (Thermo Fisher Scientific).

**Material y método: Diseño:** para verificar la intercambiabilidad de resultados entre ambas matrices se seleccionaron 45 muestras de sangre recogidas en tubos con EDTA K3 (intervalo: 0,7137-9,5580 nmol/L) y heparina de litio (intervalo: 0,7270 a 10,1 nmol/L) como anticoagulantes, en los que de forma pareada se midió la concentración de MR-proADM en el analizador Kryptor GOLD mediante tecnología de inmunoensayo tipo sándwich basado en la tecnología de detección TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) con el ensayo BRAHMS MR-proADM. De acuerdo a los datos del fabricante, el límite de detección, sensibilidad funcional y límite de cuantificación son 0,05, 0,23 y 0,25 nmol/L, respectivamente, con linealidad hasta 10 nmol/L. En todas las muestras se comprobó previamente la ausencia de hemólisis, lipemia e ictericia.

**Análisis estadístico:** la intercambiabilidad de la medida entre ambas matrices (plasma EDTA K3 vs. plasma HepLi) se evaluó mediante análisis de regresión de Passing-Bablok, previa comprobación de la linealidad mediante el test de CUSUM, y análisis de Bland-Altman, utilizando el paquete estadístico MedCalc.

**Resultados:** Tras comprobar previamente la ausencia de valores aberrantes, el análisis de las diferencias mediante el

test de Bland-Altman demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados medidos en ambas matrices, con una diferencia media entre las medidas de MR-proADM de 0,24 nmol/L (IC95%: -1,6 a 1,1).

En el análisis de regresión de Passing-Bablok, comprobada la ausencia de desviación de la linealidad por el test de Cusum ( $p > 0,10$ ), se obtuvo la ecuación y (MR-proADM plasma HepLi) = 0,035 (IC95%: -0,1389 a 0,08935) + 0,948 (IC95%: 0,9125 a 1,0361)\*x (MR-proADM plasma EDTAK3), que confirma la ausencia de error sistemático y proporcional y por tanto la intercambiabilidad de las medidas realizadas en ambas matrices.

La principal limitación del estudio fue el no procesamiento por duplicado de las muestras.

**Conclusión:** Nuestro estudio confirma la utilidad de la matriz plasma-HepLi como alternativa a la medida de MR-proADM en plasma-EDTA K3, hallazgo recientemente también descrito por Angelletti y cols.

**Bibliografía:**

- Angeletti S. Assessment of the Stability of Midregional Proadrenomedullin in Different Biological Matrices. *Lab Clin* 2023;54(1):41-46.

639

### INTEGRACIÓN DE LAS MUESTRAS URGENTES EN UNA CADENA DE AUTOMATIZACIÓN. IMPACTO EN EL TIEMPO DE ENTREGA DE LOS RESULTADOS

L. Guiñón Muñoz, F. Illana Cámara, Á. García Osuna.

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Introducción:** La implementación de cadenas automatizadas en los laboratorios core han permitido en los últimos años mejorar la eficiencia en el procesamiento y la gestión de muestras.

Existe un debate abierto sobre la conveniencia de gestionar a través de la cadena automatizada las muestras urgentes junto con el resto de analíticas rutinarias. Uno de los principales argumentos en contra de la integración de las muestras urgentes en el proceso global es el incremento en los tiempos de respuesta (TAT).

Nuestro laboratorio incorporó una cadena automatizada en mayo 2022. Se decidió unificar el proceso para la gestión de las muestras independientemente de su prioridad, con la finalidad de simplificar procedimientos del área, optimizar recursos, así como almacenar y reanalizar de manera automatizada las muestras.

**Objetivo:** Analizar la evolución de los TAT de las pruebas urgentes tras su integración en la cadena automatizada.

**Método:** Se calculó el TAT como la diferencia entre el momento en que una solicitud analítica se incorporó en el

sistema informático del laboratorio (Openlab, NexusIT) y el momento en el que se validó el resultado. Se seleccionaron 4 magnitudes bioquímicas representativas de las solicitudes urgentes: sodio, glucosa, creatinina, proteína C reactiva.

Se realizó una consulta en el sistema informático del laboratorio del número de peticiones urgentes que superaron el TAT (2 horas) en el periodo comprendido entre enero de 2022 y abril de 2023. La proporción mensual de resultados que superaron el TAT se transformaron en valores sigma. Un valor sigma igual a 3 indica que la entrega del resultado se realiza en un límite aceptable; por debajo del valor 3 indica que la demora es inaceptable (1).

**Resultados:** Para todas las magnitudes evaluadas se observó que el valor sigma fue superior a 3 en todo el periodo estudiado. En los meses posteriores a la implantación de la cadena de automatización, de mayo a octubre de 2022, se observó una disminución del valor sigma en todas las magnitudes estudiadas, si bien se mantuvo por encima del límite aceptable (Tabla 1).

**Conclusiones:** La integración de las analíticas urgentes en la cadena de automatización en nuestro laboratorio ha permitido aumentar la eficiencia de los procesos sin tener repercusión en los TAT de los resultados.

**Bibliografía:**

1. Westgard S, et al. Analytical Sigma metrics: A review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28:020502.

640

### INTERCAMBIABILIDAD EN LABORATORIO CORE DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL CON 6 ANALIZADORES TRABAJANDO EN ESPEJO PARA 47 PRUEBAS BIOQUÍMICAS

M.C. Burgos Ballester, M. Blanco Colomo, D. Párraga García, J. Cabanes Madrid, A.M. Fernández Del Pozo, C. Cueto-Felgueroso Ojeda.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** En el año 2017 se otorgó la acreditación al laboratorio CORE con 4 analizadores que forman parte de una cadena automatizada y realizan determinaciones en muestras de suero, plasma, orina y líquidos biológicos y otros 2 equipos que determinan los niveles de litio en suero. Uno de los requisitos para la acreditación según la norma ISO 15189 es realizar un estudio de intercambiabilidad entre los equipos: demostrar que no existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos para una misma muestra en los distintos analizadores. Desde 2017 se han hecho estudios de intercambiabilidad conforme se han ido

Tabla 1. Evolución de los valores sigma durante el periodo estudiado.

Magnitud	Sigma															
	Ene-22	Feb-22	Mar-22	Abr-22	May-22	Jun-22	Jul-22	Ago-22	Sep-22	Oct-22	Nov-22	Dic-22	Ene-23	Feb-23	Mar-23	Abr-23
Sodio	3,77	4,02	4,01	3,89	3,38	3,14	3,37	3,48	3,26	3,33	3,74	3,76	3,69	3,85	3,69	3,71
Glucosa	3,92	4,00	4,00	3,93	3,44	3,13	3,39	3,47	3,28	3,26	3,76	3,82	3,65	3,85	3,79	3,73
Creatinina	3,81	3,92	3,93	3,89	3,26	3,07	3,27	3,38	3,21	3,25	3,65	3,72	3,63	3,69	3,70	3,64
Proteína C reactiva	3,68	3,95	3,99	3,79	3,33	3,12	3,32	3,38	3,24	3,24	3,66	3,81	3,62	3,90	3,80	3,73

\* Actividad media mensual (peticiones): Sodio= 7.023, Glucosa=4.894, Creatinina=7.499, Proteína C reactiva=5.178). (Comunicación 639)

añadiendo nuevas pruebas, pero sin revisar las pruebas ya acreditadas. A raíz de una no conformidad abierta en la última auditoría externa, se decide repetir con periodicidad los estudios de intercambiabilidad para todas las pruebas disponibles.

**Objetivos:** Revisar la intercambiabilidad de los parámetros disponibles en los 6 analizadores del laboratorio CORE de un hospital de tercer nivel.

**Material y métodos:** Un estudio de intercambiabilidad requiere el procesamiento de un número considerable de muestras por todos los equipos/módulos implicados. Sin embargo, en este caso, al tratarse de una revisión de la intercambiabilidad para 47 pruebas determinadas en 6 analizadores por uno o varios módulos, el elevado número de determinaciones, muestras y analizadores imposibilita un estudio convencional de intercambiabilidad. Se diseñó un método estadístico para garantizar la intercambiabilidad empleando como datos de estudio los resultados de los controles internos obtenidos entre los meses de septiembre de 2022 y febrero de 2023, siendo procesados de igual manera y a diario por todos los equipos/módulos disponibles para cada prueba. Los datos fueron extraídos desde *Biorad Software (Unity)*. El método estadístico consistió en analizar las medias de los resultados de los controles, para cada módulo y nivel del control, evaluando el porcentaje de diferencia entre dichas medias y la media global de todos los equipos/módulos para cada prueba. Se consideró que un resultado superior al 5% son diferencias significativas entre las medias.

**Resultados:** De las 47 pruebas estudiadas, tan solo 2 mostraron diferencias entre medias superiores al 5%: creatinina en suero/plasma y proteínas totales en orina/líquido cefalorraquídeo. En ambos casos, al ser valores tan bajos (menores de 0,8) por tratarse del nivel 1 del control interno, una desviación de 0,042 (creatinina) y de 0,01 (proteínas totales) respecto a la media global de cada prueba, en valor absoluto, supone una diferencia relativa superior al 5%. A pesar de ser diferencias significativas, no se consideran clínicamente relevantes.

**Conclusión:** Para mantener la acreditación lograda en 2017, es fundamental que desde el Laboratorio CORE se revise periódicamente la intercambiabilidad de los analizadores. Sin embargo, el elevado número de pruebas, muestras y equipos que entrarían en este análisis estadístico imposibilita llevar a cabo un estudio convencional de intercambiabilidad y resulta más útil adaptar el método a un análisis de diferencia de medias. En este estudio, los resultados obtenidos mostraron que los equipos disponibles en el laboratorio CORE son intercambiables para todas las pruebas realizadas, ya que las únicas diferencias significativas son justificables.

#### Bibliografía:

- Asociación Española de Normalización. Norma Europea EN ISO 15189:2023. Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia. 2023.

## 641

### INTERCOMPARACIÓN DE EQUIPOS PARA LA DETERMINACIÓN DE HbA1c

E. Salgado Barbado, I.M. Pérez Lucendo, A. Ramírez De Cartagena Alonso, I. Mateos Jaime, B. Otero Victorero.

*Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.*

**Introducción:** La hemoglobina es la proteína transportadora de oxígeno presente en los hematíes. La hemoglobina A, formada por la fracción hemo sumada a 2 cadenas de globina alfa y 2 beta, constituye el 97% de la hemoglobina adulta y de ésta un 6% aproximadamente está glicosilada, siendo el componente principal la HbA1c (5%).

La formación de HbA1c consiste en la unión de la valina N-terminal de la cadena beta de la globina a la glucosa mediante unión covalente en un proceso no enzimático denominado glicación, que depende de la interacción entre la glucosa sanguínea (que penetra en el eritrocito en proporción directa a la concentración plasmática) y la vida útil del hematíe (de aproximadamente 120 días); por tanto la HbA1c actúa como marcador de la concentración de glucosa en las 8-12 semanas previas a la determinación.

La HbA1c es el marcador "gold standard" para evaluar el control glucémico en pacientes diabéticos y se correlaciona con el riesgo de complicaciones diabéticas a largo plazo.

**Objetivos:** Verificar la transferibilidad de resultados para la cuantificación de HbA1c entre el actual analizador de nuestro laboratorio ADAMS A1c HA-8180V (ARKRAY®) y el nuevo analizador ADAMS A1c HA-8190V (ARKRAY®).

**Material y método:** Se seleccionaron de manera aleatoria 42 muestras (n=42) del total de 662 muestras analizadas durante los días 19, 20 y 24 de enero de 2023 en modo "variant" en el equipo actual HA8180V, controlando la inclusión de resultados de HbA1c en rango clínico relevante (de HbA1c 4.8% a 10.9%).

Los resultados de HbA1c se obtuvieron en unidades NGSP (%).

Se ejecutaron las 42 muestras recolectadas en el nuevo analizador ADAMS HA8190V en modo "variant".

Se compararon los resultados del modo "variant" del nuevo equipo ADAMS HA8190V con respecto al modo "variant" del actual ADAMS A1c HA-8180V.

La comparación de métodos se realizó mediante la regresión de Passing-Bablok. El programa estadístico utilizado fue MedCalc.

**Resultados:** En el estudio de intercomparación mediante el método Passing-Bablok ( $y = a + bx$ ) se obtuvieron los siguientes datos:

$y = 0,0000 + 1,0000 x$	
Intercept A	0,0000
95% CI	-0,1235 to 0,0000
Slope B	1,0000
95% CI	1,0000 to 1,0196
Cusum test for linearity	Significant deviation from linearity (P<0.01)

**Conclusiones:** El resultado de la ordenada en el origen (A) fue de 0,0000 con un intervalo de confianza al 95% que va de -0,1235 a 0,0000; debido a que el resultado incluye el 0, podemos deducir que no existe error sistemático constante.

El resultado de la pendiente (B) fue de 1,0000 con un

intervalo de confianza al 95% que va de 1,0000 a 1,0196; debido a que el resultado incluye el 1, podemos determinar que no existe error sistemático proporcional.

Dados los resultados obtenidos en la intercomparación de métodos mediante la regresión de Passing-Bablok, podemos concluir que las determinaciones de HbA1c obtenidas con el actual y el nuevo equipo no poseen diferencias significativas y son clínicamente intercambiables.

#### Bibliografía:

- Gómez-Peralta, F. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated haemoglobin. Diabetes, Obesity and Metabolism. Volumen 24-4ª Edición. Año 2022. Páginas 599-608.
- Wang, M. HbA1c: More than just a number. Australian Journal of General Practice. Volumen 80-9ª Edición. Año 2021. Páginas 628-632.

## 642

### INTERVALOS DE REFERENCIA DE LA ACTIVIDAD DE FOSFATASA ALCALINA AJUSTADOS A GRUPOS DE EDADES Y SEXO EN NUESTRA POBLACIÓN DE 0 A 19 AÑOS

C. Cabaleiro Otero, C. Martínez Martínez, A. Ulici, J.A. Viedma Contreras, A. Moya Martínez.

Hospital General Universitario, Elche.

**Introducción:** La fosfatasa alcalina (ALP) es una metaloenzima presente en hígado, hueso, riñón, intestino, placenta y leucocitos; siendo las isoformas hepática y ósea las más abundantes fisiológicamente.

La determinación de la actividad de la ALP tiene importancia clínica en el diagnóstico y seguimiento de

diferentes patologías hepáticas y óseas. Los resultados obtenidos dependen de diversos factores como edad, sexo y estado fisiopatológico del individuo.

**Objetivos:** Se planteó como objetivo establecer los intervalos de referencia en la población de 0 hasta 19 años de edad, a partir de los resultados históricos de ALP, considerando la edad y el sexo, para su aplicación práctica.

**Material y método:** La determinación de ALP se realizó en analizadores Vitros XT7600 (Qidel-Ortho) con un método cinético con fosfato de p-nitrofenilo, 2-amino-2-metil-1-propanol y sulfato de magnesio.

Se realizó un estudio retrospectivo de los resultados de ALP (años 2021-2022) para definir los intervalos de referencia, teniendo en cuenta edad y sexo. Se analizaron los resultados de 5331 pacientes (2530 niños y 2801 niñas).

Para el análisis exploratorio de los datos y de la asociación del valor de ALP, edad y sexo, se utilizaron el test de U de Mann Whitney, gráficos de caja (box and whisker plots) y la correlación de Pearson. Para estimar los intervalos de referencia se utilizó una modificación del test de Tukey.

**Resultados:** Existe una asociación significativa entre el sexo y la ALP, con diferencias significativas entre los sexos a partir de los 10 hasta los 19 años, así como en el grupo de 0 a 6 meses.

**Conclusión:** Debido al crecimiento y a una mayor actividad osteoblástica, existen dos picos de actividad de ALP. Uno en neonatos y otro previo a la pubertad, observándose antes en niñas que en niños. Después la actividad de ALP disminuye progresivamente, existiendo diferencias clínicamente relevantes entre ambos sexos.

#### Bibliografía:

- R. Jayasri Krupaa, Alkaline Phosphatase and Its Clinical Importance - A Review, European Journal of Molecular & Clinical Medicine, Vol. 7 – Núm. 5, 2020, págs. 1409-1413.
- Xuetong Zhu, Establishment of age and sex specific intervals for serum liver function tests in pediatric

EDAD (años)	N total	NIÑOS	Intervalo estimado	NIÑAS	Intervalo estimado	p
(0,0.5]	403	*255.0 (198.0-332.0)	**54.0-456.0	*292.5 (218.0-356.8)	**84.3-500.7	0.016
(0.5,2]	160	216.5 (183.2-265.5)	93.1-340.0	213.0 (187.2-261.5)	101.6-324.5	0.865
(2,3]	96	201.0 (168.0-230.0)	108.0-294.0	197.0 (162.5-236.5)	86.0-308.0	0.928
(3,4]	138	180.5 (152.5-220.2)	79.0-282.1	197.0 (160.0-221.0)	105.5-288.5	0.226
(4,5]	114	185.0 (162.5-221.5)	96.5-273.5	200.0 (167.5-221.5)	119.0-281.0	0.542
(5,6]	83	197.0 (165.5-232.2)	97.0-297.1	179.0 (164.0-235.0)	72.5-285.5	0.918
(6,7]	96	197.5 (176.8-243.8)	97.0-298.0	201.5 (177.8-268.5)	65.5-337.6	0.397
(7,8]	87	219.5 (187.8-244.5)	134.5-304.6	224.0 (177.0-265.0)	92.0-356.0	0.627
(8,9]	128	212.0 (176.5-240.5)	116.0-308.0	231.0 (185.0-286.0)	79.5-382.5	0.044
(9,10]	137	204.5 (181.2-246.8)	106.1-302.9	237.0 (200.5-274.5)	126.0-348.0	0.003
(10,11]	135	215.0 (174.5-255.5)	93.5-336.5	214.5 (185.2-252.5)	113.6-315.5	0.759
(11,12]	329	229.0 (182.0-270.0)	97.0-361.0	201.5 (151.8-244.8)	62.0-341.0	0.001
(12,13]	221	212.0 (174.2-267.0)	72.8-351.2	116.0 (92.0-142.5)	40.3-191.8	<0.001
(13,14]	354	166.0 (131.0-207.5)	51.3-280.8	91.0 (73.0-108.0)	38.5-143.5	<0.001
(14,15]	501	130.0 (101.8-159.0)	44.2-215.8	80.0 (65.0-96.0)	33.5-126.5	<0.001
(15,16]	555	104.0 (86.0-125.0)	45.5-162.5	67.5 (56.0-82.0)	28.5-106.5	<0.001
(16,17]	647	86.0 (71.0-103.0)	38.0-134.0	65.5 (55.0-79.0)	29.5-101.5	<0.001
(17,18]	587	76.0 (64.0-92.8)	32.8-119.2	63.0 (52.0-75.0)	28.5-97.5	<0.001
(18,19]	560	73.5 (59.0-88.0)	30.0-117.0	59.5 (51.0-70.0)	31.0-88.0	<0.001

\*Representa la mediana y el rango intercuartílico (RIQ)

\*\*Representa el valor absoluto de la mediana +/- RIQ\*1.5

population aged 1-<18 years: A prospective study, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, Vol. 35 – Núm. 4, 2021.

- Martínez-Sánchez L, *Big data e intervalos de referencia: motivación, prácticas actuales, prerrequisitos de armonización y estandarización y futuras perspectivas en el cálculo de intervalos de referencia mediante métodos indirectos*, *Advances in Laboratory Medicine*, Vol. 2 – Núm. 1, 2020.

643

**INTERVALOS DE REFERENCIA DE LA ACTIVIDAD DE FOSFATASA ALCALINA AJUSTADOS A GRUPOS DE EDADES Y SEXO EN NUESTRA POBLACIÓN DE 20 A 100 AÑOS**

C. Cabaleiro Otero, E. Martínez Soriano, A. Ulici, J.A. Viedma Contreras, A. Moya Martínez.

Hospital General Universitario, Elche.

**Introducción:** La fosfatasa alcalina (ALP) es una metaloenzima presente en hígado, hueso, riñón, intestino, placenta y leucocitos; siendo las isoformas hepática y ósea las más abundantes fisiológicamente.

La determinación de la actividad de la ALP tiene importancia clínica en el diagnóstico y seguimiento de diferentes patologías hepáticas y óseas. Los resultados obtenidos dependen de diversos factores como la edad, el sexo y el estado fisiopatológico del individuo.

**Objetivos:** Para la adecuada interpretación de los resultados es necesario conocer los intervalos de referencia específicos de la población de estudio.

Se planteó como objetivo establecer los intervalos de referencia en la población adulta de 20 a 100 años de edad, a partir de los resultados históricos de ALP, considerando la edad y el sexo, para su aplicación práctica.

**Material y método:** La determinación de ALP se realizó en analizadores Vitros XT7600 (Quidel-Ortho) que utiliza un método cinético con fosfato de p-nitrofenilo, 2-amino-2-metil-1-propanol y sulfato de magnesio. Intervalo de referencia universal: 38-126 U/L.

Se realizó un estudio retrospectivo de los resultados de ALP correspondientes al primer trimestre de 2023 para definir los intervalos de referencia de la actividad de ALP en nuestra población de 20 a 100 años, teniendo en cuenta edad y sexo. Se analizaron los resultados de 16634 pacientes (7943 hombres y 8691 mujeres).

Para el análisis exploratorio de los datos y de la asociación del valor de ALP, edad y sexo, se utilizaron el test de U de Mann Whitney, gráficos de caja (box and whisker plots) y la correlación de Pearson. Para estimar los intervalos de referencia se utilizó una modificación del test de Tukey.

**Resultados:** Existe una asociación significativa entre el sexo y la ALP, con diferencias significativas del 99% entre los sexos a partir de 20 hasta 70 años.

**Conclusión:** Existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ALP (mediana) de los hombres y mujeres de 20 a 70 años, aunque en la práctica clínica la diferencia es relativamente pequeña.

En los rangos de edad estudiados (de 20 a 100 años) se observa un aumento gradual de la actividad de ALP para ambos sexos.

Las mujeres presentan valores ligeramente más bajos que los hombres en los grupos de edad desde los 20 años hasta los 50 años. A partir de los 50 años las mujeres muestran valores ligeramente más elevados que los hombres, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas.

**Bibliografía:**

- R. Jayasri Krupaa, Alkaline Phosphatase and Its Clinical Importance - A Review, *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, Vol. 7 – Núm. 5, 2020, págs. 1409-1413.
- González H, *Normal alkaline phosphatase levels are dependent on race/ethnicity: National GEP Health and Nutrition Examination Survey data*, *BMJ Open Gastroenterology*, Vol. 7 – Núm. 1, 2020.
- Martínez-Sánchez L, *Big data e intervalos de referencia: motivación, prácticas actuales, prerrequisitos de armonización y estandarización y futuras perspectivas en el cálculo de intervalos de referencia mediante métodos indirectos*, *Advances in Laboratory Medicine*, Vol. 2 – Núm. 1, 2020.

644

**MEJORA DE LA SEGURIDAD DEL PACIENTE MEDIANTE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE PETICIONES ELECTRÓNICAS AUTONUMERADAS. EXPERIENCIA DE UN LABORATORIO CLÍNICO TERRITORIAL**

A. Sancho Cerro, J. Ortega Hinarejos, J. Carrascal Sánchez, R. Tenllado Giménez, M. Romero Martínez, M.D.M. Isnard Blanchar, M.A. Huertas Contreras.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

EDAD (años)	HOMBRES	Intervalo estimado	N	MUJERES	Intervalo estimado	N	p
(20,30]	*69.0 (59.0-85.0)	**30.0-108.0	361	*61.0 (52.0-73.0)	**29.5-92.5	447	<0.001
(30,40]	70.0 (59.0-83.0)	34.0-106.0	530	66.0 (54.0-82.0)	24.0-108.0	858	0.001
(40,50]	74.0 (62.0-92.0)	29.0-119.0	945	70.0 (58.0-86.0)	28.0-112.0	1323	<0.001
(50,60]	76.0 (64.0-92.0)	34.0-118.0	1319	80.0 (66.0-97.0)	33.5-126.5	1612	<0.001
(60,70]	78.0 (63.0-99.0)	24.0-132.0	1930	82.0 (68.0-104.0)	28.0-136.0	1667	<0.001
(70,80]	78.0 (64.0-98.0)	27.0-129.0	1738	80.0 (65.0-100.0)	27.5-132.5	1578	0.132
(80,90]	87.0 (69.0-108.0)	28.5-145.5	967	85.0 (68.0-104.0)	31.0-139.0	994	0.142
(90,100]	89.0 (72.0-113.0)	27.5-150.5	153	91.0 (70.0-121.2)	14.2-167.8	212	0.894

\*Representa la mediana y el rango intercuartílico (RIQ)

\*\*Representa el valor absoluto de la mediana +/- RIQ\*1.5 (Comunicación 643)

**Introducción:** La seguridad del paciente es una disciplina que tiene por objetivo la prevención y la reducción de los riesgos que sufren los pacientes durante la prestación de la asistencia sanitaria.

La fase preanalítica no está exenta de errores de Laboratorio siendo una identificación incorrecta del paciente el error más grave.

**Objetivo:** Presentar la implementación exitosa de un sistema de peticiones electrónicas de laboratorio autonomeradas (PEL) y discutir sus bondades en la preservación de dicha seguridad del paciente.

**Métodos:** El sistema PEL asigna un número único de identificación de Laboratorio a cada solicitud, generado automáticamente, garantizando la integridad y la identificación inequívoca de cada muestra.

En 2022, el Laboratorio Clínico, junto con los equipos de los centros y bajo el liderazgo de la Dirección de Atención Primaria (DAP), implementa la funcionalidad PEL en el sistema de gestión de historia clínica "Estació Clínica d'Atenció Primària" (eCAP). La implementación se realizó en cascada, permitiendo evaluar y ajustar el proyecto en un entorno controlado antes de implementarlo a gran escala. En este estudio se comparan los errores de identificación de pacientes registrados de junio de 2021 a abril de 2022 (sin PEL) con los errores de junio de 2022 a abril de 2023 (con PEL). Los errores en la identificación de pacientes corresponden a una comunicación directa del centro, al hallazgo de resultados inesperados en el Laboratorio o a duplicidades de muestras con misma etiqueta de Laboratorio.

**Resultado:** Para la implementación del proyecto de PEL fueron necesarios 6 meses y se concluye con éxito en 82 centros de un total de 92.

Se objetiva una reducción del 90.2% de los errores preanalíticos de identificación incorrecta de pacientes, (231 errores para el periodo sin PEL y 26 para el periodo de PEL).

El coste imputado al cambio de sábana preimpresa por las hojas de resguardo de extracción son equiparables, aunque este coste es variable según el centro e imputable al papel de etiquetas preimpresas desechado. El punto crítico de este proyecto ha sido la sustitución de 59 impresoras de inyección por otras de láser, que se reubicaron sin necesidad de cambiar los mostradores ya existentes de atención al paciente.

**Conclusión:** Este estudio ha cuantificado la mejora en seguridad del paciente mediante la implementación de un sistema de PEL en AP.

El sistema de implementación en cascada junto con el modelo de trabajo colaborativo entre Sistemas de la Información y Coordinación de Centros del Laboratorio y los equipos de los centros y la Dirección de Atención Primaria son la clave del éxito.

El sistema de PEL favorece la correcta identificación de los contenedores reduciendo el error humano en la selección de las etiquetas de muestras necesarias.

El punto crítico para la implementación del sistema es la disponibilidad de impresoras láser en los centros.

645

## NOMENCLATURA SISTEMÁTICA APLICADA A LOS LABORATORIOS CLÍNICOS. ENCUESTA REALIZADA A NIVEL NACIONAL

F. Gascón Luna<sup>1</sup>, D. Pineda Tenor<sup>2</sup>, J.L. Pascual Gómez<sup>3</sup>, A.M. Peña Casas<sup>4</sup>, S. Prieto Menchero<sup>5</sup>, E. Rodríguez Borja<sup>6</sup>, R. Coca Zuñiga<sup>7</sup>, L. Criado Gómez<sup>8</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco; <sup>2</sup>Hospital de Antequera, Antequera; <sup>3</sup>Hospital San Agustín, Linares; <sup>4</sup>Hospital Santa Ana de Motril, Motril; <sup>5</sup>Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada; <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; <sup>7</sup>Hospital de Baza, Baza; <sup>8</sup>Hospital General de Móstoles, Móstoles.

**Introducción:** En la actualidad, la globalización de la atención sanitaria demanda la implementación de protocolos informáticos que permitan el intercambio de información entre los puntos de obtención de datos y los puntos de atención al paciente. La digitalización de la sanidad requiere la colaboración de especialistas de laboratorio y servicios de informática para generar información de utilidad y garantizar su calidad en cualquier entorno interconectado.

Para minimizar errores y facilitar la interpretación de la información, se utilizan modelos de estandarización de pruebas de laboratorio que se basan en la adecuada codificación y el uso de una nomenclatura sistemática. Esto permite su interpretación en cualquier centro asistencial, ya sea nacional o internacional, conformando un Espacio Europeo de Datos de Salud y facilitando una asistencia sanitaria transfronteriza.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es determinar el nivel de conocimiento e implantación existente en los laboratorios clínicos con respecto al uso de sistemas de codificación y nomenclatura sistemática. Además, se pretende valorar el grado real de conocimiento que se tiene de las normas utilizadas para la nomenclatura sistemática.

**Material y Método:** Se realizó una encuesta mediante formulario electrónico JotForm® disponible hasta el 10 de Enero de 2023. La encuesta se estructuró en dos bloques: el primero aborda los conceptos generales de la nomenclatura sistemática y su implantación en los laboratorios clínicos; y el segundo, el conocimiento sobre los conceptos usados de la nomenclatura sistemática. Cada bloque constó de 10 preguntas.

**Resultados:** Se observa la participación de 47 laboratorios pertenecientes a un gran número de comunidades autónomas, destacando Andalucía y Madrid. A reseñar la participación de profesionales de Portugal y El Salvador. Existe un predominio de laboratorios públicos (87%), destacando la participación de especialistas en Análisis Clínicos / Bioquímica.

Primer bloque: Aunque se considera la nomenclatura sistemática como una herramienta de interés para los sistemas de información de los laboratorios (imprescindible 66%, recomendable 32%), un elevado porcentaje de los encuestados (66%) no la utilizan en sus centros. Solo el 72% conoce el nombre IUPAC/IFCC y el 63% LOINC. El único sistema en español CLC-GNC es conocido por su nombre solo por el 40 % de los encuestados. En un 9% de los centros, el sistema ha sido escogido por la empresa de sistema de información, no por los profesionales del laboratorio.

Segundo bloque: Existe un gran desconocimiento de los sistemas de codificación, observándose un amplio porcentaje



de respuestas "no sabe/no contesta" para el conjunto de las cuestiones planteadas.

**Conclusión:** Los datos obtenidos en la encuesta sobre el uso, implantación y conocimiento de la nomenclatura sistemática necesitan mejorar significativamente. Esta situación es especialmente importante dado el rápido proceso de integración de sistemas de información en salud, que requiere una adecuada codificación de las pruebas de laboratorio para compartir resultados sin riesgo de interpretación errónea. Además, la estandarización apropiada de pruebas y resultados es crucial para estudios epidemiológicos y estadísticas intercentros.

**Bibliografía:**

- IUPAC/IFCC <https://labterminology.com/>
- LOINC <https://loinc.org/>
- CLC-GNC <http://hrs3.hrs.sas.junta-andalucia.es/gnc/>

646

### ORGANIZACIÓN DE UN CURSO DE FORMACIÓN EN EL LABORATORIO

R. Escobar Conesa, J. Ruiz Cara, A. M. Quesada Marín, A. Rumí Fernández, R. Cerdà Sevilla, F.I. Rodríguez Sánchez.

*Hospital Torrecárdenas, Almería.*

**Introducción:** Un compromiso y objetivo del Laboratorio es fomentar la formación entre los profesionales. Esta estrategia otorga la oportunidad de ganar nuevos conocimientos, explorar nuevas áreas de trabajo que les motiven, aprender a desenvolverse mejor en distintos ámbitos mejorando el rendimiento, sentirse valorados y satisfechos en su puesto de trabajo.

**Objetivo:** Organizar un curso para el personal técnico denominado "**Mejora de la calidad analítica en una plataforma robotizada**" como elemento vertebrador ya que es una actividad transversal a todas las secciones.

**Material y método:** El curso consta de 13 horas lectivas de duración acreditado con 2,85 créditos. Es impartido por 10 docentes de diferentes categorías (Facultativos Análisis Clínicos, residente y técnicos especialistas de laboratorio).

Se realizan dos ediciones con 18 participantes en cada una, siendo el 85% mujeres.

El programa formativo consta de 3 días en los que se imparte teoría y práctica asociada en el Laboratorio Core.

1) Introducción de la Automatización del laboratorio clínico. Protocolos de contingencia.

Taller: Protocolos de trabajo del Sistema Automatización y composición del sistema de automatización.

Robotización de la Bioquímica General y Bioquímica de Orinas.

Taller: Mantenimientos, carga de reactivos, controles y calibraciones de los analizadores destinados a Bioquímica General/ Bioquímica de Orinas.

2) Mejora de la Calidad analítica en la automatización de Hormonas, Marcadores tumorales y Serología

Taller: Descripción de mantenimientos, carga de reactivos, controles y calibraciones de los diferentes equipos implicados en la realización de Hormonas y Marcadores Tumorales.

Taller: Descripción de mantenimientos, carga de reactivos, controles y calibraciones de los diferentes analizadores implicados en la realización Serología.

3) Automatización de Hematimetría, Coagulación,

Hemoglobinas Glicosiladas, VSG y realización de frotis sanguíneo.

Taller: Funcionamiento y mantenimiento de analizadores de pruebas en Hemostasia, en cromatografía líquida de alta eficacia y velocidad de sedimentación globular.

**Resultados:** Se realiza una evaluación de los conocimientos y competencias iniciales y tras realizar la formación.

	1º Edición	2º Edición
Pre-test	7,22	5,44
Examen final	9,44	9,34

Tras analizar los datos se comprueba que la acción formativa proporciona la adquisición de nuevos conocimientos que pueden emplear en la mejora del desarrollo de su trabajo diario.

En la encuesta de satisfacción general del curso se valoran aspectos como la utilidad de la formación recibida, nivel de aprendizaje, recomendación de la actividad a otros profesionales y nivel Satisfacción Global dando una puntuación  $\geq 8$  el 75% de los alumnos y una nota media de 8,71.

Además se preguntó sobre la adecuación de los objetivos del curso, metodología, profesorado, condiciones y ambiente con nota media en la 1ª Edición de 8,75 y en la 2ª de 9,12.

Para próximas ediciones se tendrá en cuenta la recomendación de ampliar los días reduciendo el número de horas y que los grupos prácticos sean más reducidos.

**Conclusiones:** El rendimiento de la acción formativa es muy favorable como demuestran las evaluaciones. Desde el punto de vista transversal, se considera muy positivo la participación de personal técnico de otras secciones para fomentar la multidisciplinariedad.

**Bibliografía:**

- Bayot ML, Lopes JE, Naidoo P. Clinical Laboratory. 2022 Dec 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30570979.

647

### PETICIÓN ELECTRÓNICA Y SISTEMAS "SEND & HOLD" EN LA ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE ALBÚMINA URINARIA EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS

E. Rodríguez Borja, I. Viñals Bellido, A. Pozo Giraldez, A. Brocal Martínez, R. Murria Estal.

*Hospital Clínico Universitario, Valencia.*

**Introducción:** Las soluciones "Send & Hold" dentro de los Sistemas de Petición Electrónica (SPE) permiten una enorme flexibilidad a la hora de adecuar la demanda de una manera altamente automatizada pero que sin embargo deja la puerta abierta al manejo de las excepciones justificadas por la clínica particular del paciente. Estas soluciones son capaces no solo de bloquear la solicitud de una determinada prueba en la petición merced a unos algoritmos predefinidos sino que permiten al clínico solicitante poder anularlos siempre y cuando lo justifiquen debidamente. A continuación el SPE y el SIL bloquean de nuevo la prueba a nivel interno y el facultativo del Laboratorio puede decidir si se realiza finalmente o no en función de la explicación aportada y la

historia clínica (HC) del paciente.

La solicitud de albúmina urinaria por parte de atención primaria (AP) puede tener un grado de inadecuación importante sobre todo en pacientes menores de 40 años sin antecedente alguno de diabetes, síndrome metabólico y/o hipertensión. En todos ellos la posibilidad de desarrollar nefropatía diabética es muy remota. Esta fuente de inadecuación puede ser resuelta con sistemas "Send & Hold" de una manera sencilla y efectiva.

**Objetivos:** Implementar un sistema "Send & Hold" en la solicitud de albúmina urinaria en pacientes menores de 40 años provenientes de AP en nuestro departamento sanitario.

**Material y método:** El 17/03/23 se dispuso una regla en nuestro SPE que anulaba automáticamente toda albúmina urinaria en pacientes menores de 40 años para peticiones realizadas en AP ofreciendo una explicación al respecto (excepción pacientes diabéticos con diagnóstico codificado en su HC y pacientes pediátricos si se solicitaban los perfiles específicos de "estudio función renal pediátrica" y "enuresis nocturna"). El clínico solicitante podía anular esta regla siempre y cuando (y de manera obligatoria) justificara brevemente la petición. Diariamente a nivel interno todas aquellas peticiones con albúmina urinaria y pacientes menores de 40 años se bloqueaban con el fin de revisar la justificación aportada y/o la HC del paciente (en aquellas peticiones realizadas con anterioridad a la instauración de la regla). Los facultativos del área preanalítica, mediante el SIL, decidían la idoneidad de la determinación o su anulación con una nota explicativa en el informe.

**Resultados:** Desde 17/03/23 a 12/05/23 se lanzó 362 veces la regla en el SPE. En 220 ocasiones el clínico estuvo de acuerdo con la anulación automática y en 142 aportó una justificación adicional. Estas 142 peticiones se sumaron a 448 peticiones con albúmina urinaria solicitada con anterioridad a la implementación de la regla y fueron bloqueadas por el SIL a la espera de la revisión facultativa. De 590 peticiones, 383 se anularon por no cumplir criterios de idoneidad y 207 se realizaron finalmente. De un total de 810 (362+448) peticiones, el 74,4% (603) fueron anuladas. La reducción interanual para el mismo periodo en 2022 fue del 83%.

**Conclusiones:** Las reglas "Send & Hold" constituyen uno de los sistemas de soporte a la decisión clínica (CDSS) más potentes de los que puede disponer el Laboratorio Clínico.

648

## REALIZACIÓN DE UNA ENCUESTA PARA CONOCER EL GRADO DE SATISFACCIÓN DE LOS USUARIOS DEL SERVICIO DE EXTRACCIONES DE UN HOSPITAL

M. Blanco Colomo, M.C. Burgos Ballester, D. Parraga Garcia, S. Real Gutierrez, M.D.V. Romero Real, J.M. Comino Caceres, B. Ontañón Nasarre.

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Introducción:** El flujo de pacientes en los hospitales es un campo de trabajo continuo que busca la mejora de los tiempos de espera, evitar aglomeraciones en espacios reducidos y facilitar el acceso según las necesidades del paciente. Esto es si cabe más prioritario en hospitales de 3º nivel donde la afluencia diaria de pacientes es muy elevada.

El área de extracciones de laboratorio es una zona crítica en este aspecto. En nuestro caso, al tratarse de una agenda sin cita previa, las esperas a primera hora de la mañana pueden ser más altas, lo que podría derivar a un peor funcionamiento del flujo y al descontento del paciente. Por ello se decide realizar una encuesta de satisfacción a los usuarios y buscar aspectos de mejora en el área de extracciones del hospital.

**Objetivo:** Conocer las necesidades de los pacientes que acuden a extracciones para mejorar su estancia en nuestro servicio.

### Métodos:

- Se realiza una encuesta en la plataforma de Microsoft forms compuesta de 3 preguntas directas:
  - El tiempo de espera desde que llega hasta que finaliza la extracción es razonable. (Puntuable de 1 a 5, siendo 1 muy de acuerdo y 5 muy desacuerdo)
  - ¿Como prefiere acudir a la sala de extracciones ?
    - Con cita
    - Sin cita
    - Indiferente
  - Su experiencia en general con la sala de extracciones es satisfactoria.
    - (similar a a)
- El entrevistador es personal del laboratorio no identificado como tal, para no provocar sesgos en los pacientes que son entrevistados al salir de la sala de extracciones una vez que ha finalizado todo el proceso de extracción.
- A través de dispositivos portátiles se facilita la movilidad del encuestador y del encuestado y se recoge la información solicitada.
- Una vez realizadas las encuestas se analizan y se buscan soluciones de mejora.

**Resultados:** La encuesta se realiza a un total de 200 pacientes repartidos a lo largo de toda la franja horaria en la que los pacientes pueden ser atendidos. A un 28% de pacientes les parecía que el tiempo de espera es malo o muy malo, pero sólo el 21 % de ellos prefería acudir con cita previa. Un 61% de los usuarios agradecía no tener cita previa y organizarse su visita a extracciones de forma libre, asumiendo que a primera hora esperarían más tiempo que si acudían más tarde. El 95% de los pacientes indicaba que su experiencia en el laboratorio había sido satisfactoria.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta los resultados se decide mantener la realización de extracciones sin cita previa, pero se identifican perfiles de pacientes que pueden beneficiarse de una cita previa a primera hora. Por todo ello se trabaja en la realización de agendas programadas para cierto cupo de pacientes que se podrían beneficiar mucho de ello. También se trabaja en mejorar el circuito en puntos de extracción periféricos tanto de toma de muestras como de extracción de analíticas para disminuir la demanda hospitalaria, mediante la realización de dípticos informativos para los pacientes.

649

**REDUCCIÓN DEL COSTE PARA EL LABORATORIO DEL USO DEL ALGORITMO PARA HAPTOGLOBINA**

S. Sánchez-Montes Moreno, F.M. Rodríguez Peña, J.F. Ruiz Escalera.

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga.*

**Introducción:** La haptoglobina es una proteína producida por el hígado y que se une a cierto tipo de hemoglobina. Su determinación está indicada principalmente en la detección y el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune.

En la práctica clínica la petición excesiva y, a veces, inadecuada al laboratorio de esta determinación provoca un gasto innecesario para los laboratorios de análisis clínicos. Como herramienta de gestión de la demanda se emplea la determinación de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero y hemoglobina obtenido a partir del estudio del hemograma.

**Objetivos:** El objetivo principal del presente estudio es calcular la reducción en coste que supone para el laboratorio el uso del algoritmo basado en el valor de LDH y hemoglobina como indicadores para realizar la determinación de haptoglobina, en las muestras de pacientes recibidas en nuestro laboratorio en el último año.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo de los últimos 4 meses, utilizando herramientas estadísticas del propio sistema informático para determinar el número de muestras totales que no se han realizado por la aplicación del algoritmo en función de LDH y hemoglobina. A partir de estos datos se calcula el valor total del ahorro a lo largo del año de las determinaciones de haptoglobina solicitadas por el clínico y no realizadas con justificación escrita por el laboratorio.

**Resultados:** Se remitieron al laboratorio un total de 6962 muestras para la determinación de haptoglobina, de estas y aplicando nuestro algoritmo en función de la LDH y hemoglobina se realizaron finalmente 486 muestras. Esto supone un 6,98% de las peticiones solicitadas. El coste por determinación de haptoglobina es 1,28€, suponiendo un ahorro total en estos 4 meses de 8289,28€, que si lo extrapolamos a un año correspondería a un ahorro de 24867,84€.

**Discusión:** Las herramientas de gestión de la demanda aplicadas de forma automáticas en el SIL del laboratorio (Servolab) suponen un ahorro importante para el mismo. En el caso de la haptoglobina y aplicando nuestro algoritmo se reduce en un 93,02% la realización por el laboratorio de esta determinación que, anualmente supone un ahorro económico para el servicio considerable como demuestra nuestro trabajo.

**Bibliografía:**

1. Simona Ferraro\*, Andrew W. Lyon, Federica Braga and Mauro Panteghini Definition of analytical quality specifications for serum total folate measurements using a simulation outcome-based model. Clin Chem Lab Med 2020; 58(3): e66–e68.
2. Simona Ferraro and Mauro Panteghini Folate and vitamin B12 assays after recalibration to the WHO International Standard 03/178: making the interpretation as simple as possible, but not simpler. Clin Chem Lab Med 2019; 57(8): 1112–1114.
3. Gemma Solé-Enrecha\*, Paula San-José, Miguel Aliste-Fernández, Ruth Cano-Corres, Natàlia Claver-Belver, Julián Palencia-Domínguez, Virginia Teodoro-

Marín, Rosa Serrano-Fuentes, Roser Ustrell-Abancó, Francesc Campos-Barreda and Eugenio Berlanga-Escalera Vitamin B12 and folate levels in a healthy population: establishing reference intervals. Clin Chem Lab Med 2019; 57(8): e173–e175.

650

**REESTRUCTURACIÓN DE LA FASE PREANALÍTICA EN LABORATORIO DE REFERENCIA NACIONAL DE ALTO VOLUMEN DE PACIENTES MEDIANTE EL USO DE HERRAMIENTAS LEAN**

G. Robles Clavel, C. Aibar Valero, X. Alonso Estríngana, Á. Rodríguez Peña, V. León Alsina, L. Cabanes Miguel, F. Cava Valenciano, J. Huguet Ballester.

*SYNLAB DIAGNOSTICOS GLOBABLES, Esplugues de Llobregat.*

**Introducción:** Entre los objetivos de un laboratorio clínico se encuentra el detectar, registrar e informar en el menor tiempo posible, las incidencias generadas en fase preanalítica-analítica. Estas incidencias pueden tener repercusión en el cumplimiento de los tiempos de respuesta pactados.

Nuestro laboratorio atiende a dos tipologías de clientes con requisitos diferentes:

- Segmento Rutina (menor complejidad analítica y homogeneidad del tipo de muestras).
- Segmento Referencia (mayor complejidad analítica y heterogeneidad del tipo de muestras).

Esta realidad ha impulsado un cambio de paradigma dentro de nuestros objetivos, que se ha materializado en la necesidad de separar las cadenas de valor dentro del laboratorio para así satisfacer las necesidades del cliente de Referencia sin verse impactada la dinámica habitual de la rutina.

**Objetivo:** Separación de las cadenas de valor de Rutina y Referencia mediante el uso de herramientas LEAN: Layout y Flujograma.

**Material y métodos:****Situación actual**

- No siempre se consigue llegar al objetivo de Cumplimiento Pactado con el cliente en pruebas informadas (>99%).
- En ocasiones, se producen notificaciones de Incidencias de muestra en tiempos superiores a 24 horas tras la recepción de la muestra en el Laboratorio.
- Existe variabilidad entre las fases preanalíticas de cada departamento.

**Oportunidades**

- Reducción del tiempo de entrega de muestras a los departamentos de referencia y por lo tanto la entrega de resultados al cliente.
- Detección temprana de incidencias de muestras inferior a 24 horas desde la llegada de la muestra al laboratorio.
- Estandarización en la distribución preanalítica.
- Mejora del servicio al cliente interno: creación del nuevo departamento (HUB).
- Paso de un laboratorio con una distribución funcional a otro basado en la separación de las distintas cadenas de valor.

**Riesgos**

- Demora en el tiempo de entrega de las muestras a los departamentos de Rutina.
- Sobreproducción de alicuotado de muestras que pueden ocasionar mayor número de incidencias al cliente (Volumen insuficiente).
- Capacidad e inversión.
- Dependencia del desarrollo en el LIS.

#### Resultados:

#### Reducción de tiempo de entrega de las muestras a los departamentos de Referencia

Actual	Duración	
	Mínimo (h)	Máximo(h)
Tiempo		
T0-->T1	0,5	3
T1-->T2	1	8
T2-->T3	1	4
T3-->T4	1	3
T4-->T5	2	5
	<b>5,5</b>	<b>23</b>

T0: Entrada nevera; T1: Entrada Rutina; T2: Entrada Sorter; T3: Distribución Manual; T4: Distribución Referencia; T5: Edición informe.

Futuro	Duración	
	Mínimo (h)	Máximo(h)
Tiempo		
T0-->T1	0,5	3
T1-->T2	0,5	1
T2-->T3	0,5	3
T3-->T4	2	5
	<b>3,5</b>	<b>12</b>

T0: Entrada nevera; T1: Entrada Sorter; T2: Entrada en HUB; T3: Distribución Referencia; T4: Edición informe.

#### Reducción de tiempo de detección de incidencias

Actual	Duración	
	Mínimo (h)	Máximo(h)
Puntos de detección		
T1	0,5	3
T3	2,5	15
T4	3,5	18

T1: Rutina; T3: Shorter; T4: Referencia.

Futuro	Duración	
	Mínimo (h)	Máximo(h)
Tiempo		
T1	0,5	3
T2	1,5	7

T1: Rutina; T2: HUB.

**Conclusiones:** Armonización de la fase preanalítica al inicio del flujo de muestras.

Cambio de flujo de trabajo, de serie a paralelo entre los departamentos de Rutina y Referencia.

Reducción del tiempo de entrega a los departamentos de Referencia.

Disminución del tiempo de detección de incidencias preanalíticas al cliente.

#### Bibliografía:

- Observar para crear valor. Cartografía de la cadena

de valor para agregar valor y eliminar muda. Mike Rother y John Shook.

- Kaizen Express. Fundamentals for Your Lean Journey. Toshijo Narusawa and John Shook.

#### 651

#### RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROTOCOLO DE CRIBADO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR DE LA UNIDAD DE LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR DE NUESTRO HOSPITAL

M.A. Riveiro Cruz, E. Fernández Hermida-Cadahía, E. González Romarís, N. Lampón Fernández, A. Albán Salgado, J.M. Cabezas Agrícola, G. Rodríguez Carnero, J.B. Ortolá Devesa.

*Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.*

**Introducción:** Desde noviembre de 2021, nuestro hospital cuenta con una Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, acreditada por la Sociedad Española de Aterosclerosis, de la que forma parte el Servicio de Análisis Clínicos. La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura debido a elevadas concentraciones de colesterol LDL (cLDL) desde el nacimiento. La identificación de los casos índices utilizando los niveles de cLDL y la confirmación genética se ha establecido como la mejor estrategia coste-efectividad para la detección de nuevos casos.

**Objetivo:** Nuestro laboratorio tiene como objetivo el cribado sistemático de la HF entre los pacientes con una solicitud analítica ambulatoria que incluya la determinación de colesterol sérico.

**Material y método:** Se incluyen en el protocolo de cribado de HF las solicitudes analíticas ambulatorias con resultados de colesterol  $\geq 300$  mg/dL. En caso necesario, se añaden las determinaciones de triglicéridos y colesterol HDL para el cálculo de cLDL. Si el  $cLDL \geq 230$  mg/dL, los facultativos responsables descartan posibles causas de dislipemias secundarias como son la colestasis (se añade a la solicitud fosfatasa alcalina y alanina aminotransferasa si es necesario), el hipotiroidismo (se añade TSH a la solicitud si es necesario) o el embarazo (2º y 3º trimestres). Si la solicitud analítica incluye también muestra de orina, se valora la presencia de proteínas en orina que pudieran ser compatibles con síndrome nefrótico. Descartadas las dislipemias secundarias, el informe del laboratorio incluye un comentario consensuado para que el médico de atención primaria valore la posibilidad de HF en ese paciente, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network, y genere, si procede, una e-consulta al Servicio de Endrocrinología que, en última instancia, decidirá la solicitud de pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico de HF.

**Resultados:** Se muestran los resultados del protocolo de cribado de HF entre el 01/01/2022 y el 31/12/2022.

Screening HF + (cLDL $\geq 230$ mg/dL)	Informes laboratorio (condiderar HF)	e-consultas generadas	Análisis genéticos solicitados	HF confirmadas
2019	390	116	28 (9 pendientes)	8

**Conclusión:** Los resultados obtenidos muestran la necesidad de creación de Unidades de Lípidos interdisciplinarias con la participación activa del laboratorio clínico. El papel del laboratorio clínico es fundamental para optimizar los protocolos de cribado de la HF, descartando las dislipemias secundarias con una exploración analítica adecuada.

#### Bibliografía:

- Mach FI. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *Eur Heart J.* 41(1), 2020, 111-188.
- Ascaso JF. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF) *Clin Investig Arterioscler.* 27(2), 2015, 80-96.

## 652

### SEGURIDAD DE PACIENTE: EL LABORATORIO CLÍNICO FORMA PARTE DEL EQUIPO DIAGNÓSTICO

M. Duque Alcorta<sup>1</sup>, R. Guillén<sup>2</sup>, L. Rodelgo<sup>3</sup>, N. Del Amo<sup>3</sup>, S. Pico<sup>4</sup>, E. Márquez<sup>5</sup>, E. González Lao<sup>6</sup>, C. Seguridad De Paciente<sup>7</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid; <sup>3</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid; <sup>4</sup>Hospital Arnau de Vilanova, LLeida; <sup>5</sup>Hospital General de l'Hospitalet, Barcelona; <sup>6</sup>Hospital de Terrasa, Terrasa; <sup>7</sup>SEQCml, Barcelona.

**Introducción:** Según el Institute of Medicine (IOM) el diagnóstico es un proceso en el que intervienen distintos actores, incluyendo al paciente, dentro de una institución que supone una oportunidad de mejora de los procesos y la construcción de una red segura para prevenir el daño. El laboratorio clínico es una pieza clave del equipo para alcanzar un diagnóstico correcto, responsabilizándose de los siguientes pasos: solicitud, identificación, toma de muestra, transporte, preparación de la muestra, análisis, emisión de informe, interpretación de los resultados y acción. La mayoría de los errores diagnósticos relacionados con el laboratorio ocurren en la fase preanalítica, y más concretamente en la identificación de las muestras. Los motivos son: falta de formación, presión asistencial o despistes entre otros, por eso se deben de establecer las barreras de seguridad necesarias para que el error no alcance al paciente.

**Exposición del caso:** Acude a la urgencia del hospital mujer de 62 años institucionalizada desde hace 6 meses que en los últimos 3 meses refiere cambios de humor y tristeza. Se le solicita un análisis de sistemático de orina siendo los resultados más llamativos los que se describen en la siguiente tabla:

Leucocitos	Incontables
Hemátíes	30-40/campo
Células descamativas	Abundantes
Bacteriuria	Abundante
EspERMatozooides	Abundantes

Tabla 1.

Por la posible gravedad del caso se informa al jefe de hospital y se decide confirmar los resultados y retrasar el traslado en ambulancia de la paciente a la residencia.

A las 3 horas envían nueva muestra de orina obteniéndose resultados dentro de los límites de normalidad establecidos.

**Discusión:** Nuestro laboratorio tiene como barrera de seguridad, que ante la presencia de espermatozoides en la orina de mujeres o menores, avisar al facultativo, revisar la historia clínica y establecer las medidas oportunas.

Si evaluamos nuestro caso siguiendo las 6 dimensiones que debe de cumplir un sistema sanitario de calidad, *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century* (IOM), se han incumplido algunas de ellas. La seguridad, evitar que el paciente sufra daño. El error de identificación de la muestra llegó al paciente pero gracias a la barrera de seguridad, se evitó la importante repercusión psicológica de activación del protocolo de abuso, y lo podemos clasificar como "nearmiss". La segunda oportuna, reducir esperas y retrasos, a veces perjudiciales, tanto para los que reciben como para los que dispensan la atención sanitaria. Y finalmente eficiente, evitar el despilfarro, ya que se incrementó el consumo de recursos en el reanálisis (material fungible y tiempo de personal), así como en el tiempo de espera de la ambulancia.

No debemos olvidar el paciente que probablemente dieron de alta debido a los resultados del análisis de orina dentro de los límites de normalidad establecidos, y sin embargo eran sugestivos de infección urinaria (tabla 1).

En conclusión, debemos trabajar en seguridad de paciente manteniendo una comunicación fluida entre los clínicos y el laboratorio e implementando las barreras de seguridad necesarias con el objetivo de generar una red segura de diagnóstico.

## 653

### SELECCIÓN DE ESPECIFICACIONES DE CALIDAD ANALÍTICA: EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO EN NUESTRO LABORATORIO

J. Molina Del Pozo<sup>1</sup>, M.J. Mallol Poyato<sup>1</sup>, Á. Carretero García<sup>2</sup>, R. Guillén Santos<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del Tajo, Aranjuez; <sup>2</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid; <sup>3</sup>Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes.

**Introducción:** En el laboratorio clínico es importante la definición de especificaciones de calidad analítica que cada laboratorio se comprometa a cumplir en los resultados emitidos para la mayoría de mensurandos.

Para la selección de especificaciones de calidad analítica, el Comité de Expertos Interdisciplinar sobre Especificaciones de Calidad en el Laboratorio Clínico (CEIEC) propuso un algoritmo en el curso de Especificaciones de la Calidad del congreso Labclin 2021, que consiste en la estimación de la dificultad individual de cumplimiento de las especificaciones

candidatas (mediante la comparación de dos parámetros calculados frente a dichas especificaciones), así como la dificultad global de cumplimiento (a partir de las gráficas del estado del arte).

**Objetivos:** En nuestro laboratorio nos propusimos averiguar cuál es el desempeño analítico para una serie de magnitudes bioquímicas, para estimar la dificultad individual y definir así especificaciones de calidad realistas que fuéramos capaces de cumplir. Para ello empleamos el mencionado algoritmo propuesto por el CEIEC.

**Materiales y métodos:** Durante el año 2022, se reunieron los resultados del Programa de Evaluación Externa de la Calidad en el que participa el laboratorio en error total (%), así como los datos de imprecisión (coeficiente de variación, CV) obtenido de los resultados del control interno en los analizadores de bioquímica. Se hallaron los siguientes parámetros propuestos por el algoritmo:

- Límite de error máximo (LM): el mayor valor absoluto de los límites:

$$LM = \text{sesgo} \pm (t(95, n-1) * DS)$$

Siendo el sesgo la media de error total del control externo y DS la desviación estándar del mismo

- Error máximo previsible (EM):

$$EM = |\text{sesgo}| + 1.65 * CV$$

Posteriormente se compararon dichos parámetros obtenidos para cada una de las magnitudes con las especificaciones candidatas obtenidas de la base de datos de variabilidad biológica (modelo 2) de la EFLM, lo que marcaba la dificultad individual como aceptable, dudosa o inaceptable en función de si LM y EM eran los dos inferiores, solo uno superior o los dos mayores que la especificación candidata respectivamente.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

MAGNITUD	LM	EM	Especificación MÍNIMA	Especificación DESEABLE	Especificación ÓPTIMA
GLUCOSA	6,83	3,7	9,8	6,5	3,3
CREATININA	6,61	7,88	11,1	7,4	3,7
PROTEÍNAS TOTALES	5,64	3,44	5,2	3,5	1,7
SODIO	4,46	4,53	1	0,7	0,3
POTASIO	3,99	4,25	7,3	4,8	2,4
CLORURO	3,83	2,91	2	1,3	0,7
GPT	9,14	10,21	24,1	16,1	8
GOT	4,51	7,77	20,5	13,6	6,8
MAGNESIO	8,69	13,52	6	4	2

**Conclusiones:** Para la mayoría de mensurandos, las especificaciones mínimas y deseables se podían cumplir, no así las óptimas. Esta situación ha sido analizada en distintos trabajos, donde se concluye que, para algunas magnitudes como los iones, los límites marcados por la variabilidad biológica son demasiado exigentes e imposibles de cumplir con las prestaciones analíticas actuales. En esos casos se recomienda seguir las basadas en el modelo 3 (estado del arte), como son las Especificaciones Mínimas de Consenso (EMC) del CEIEC.

#### Bibliografía:

- Oosterhuis WP, Coskun A, Sandberg S, Theodorsson E. Performance specifications for sodium should not be based on biological variation. Clin Chim Acta. 2023 Feb 1; 540:117221. doi: 10.1016/j.cca.2023.117221. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36640931.

- Sandberg S et al. Defining analytical performance specifications: Consensus statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Lab Med 2015, May; 56(6): 833-835.

## 654

### SISTEMA DE GESTIÓN DE DOCUMENTACIÓN DE CALIDAD INCLUIDO EN EL SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL LABORATORIO

R. Escobar Conesa, C. Velázquez De Castro Del Pino, I. Portell Rigo, F. García Caballero, P. Izquierdo Sayed, F.I. Rodríguez Sánchez.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

**Introducción:** El sistema informático de Laboratorio (SIL) es esencial para todas las etapas del proceso analítico y es necesario el acceso con clave personal a todos los profesionales del Laboratorio. Esta disponibilidad unida al hecho de que se trate de una herramienta de uso diaria hace que reúna las condiciones idóneas para convertirse también en la mejor opción para el gestor documental del Sistema de Gestión de Calidad (SGC) del Laboratorio.

**Objetivo:** Utilizar el SIL como depósito de la documentación de SGC accesible a todos los profesionales.

**Material y método:** En el SIL, la documentación del SGC se puede encontrar en:

- gestor documental: se distribuye en carpetas clasificadas a las que se puede aplicar un filtro de procedimiento, registro, formulario, instrucción técnica.

- gestor de equipamiento: se clasifica en "instrumentos conectados a cadena" o "instrumentos no conectados a cadena" para catalogar a todos los analizadores presentes en el Laboratorio y la categoría de "otros instrumentos" en lo que se incluyen las pipetas, centrifugas, frigoríficos, estufas.

Todos los documentos están codificados y en formato pdf.

**Resultados:** Actualmente, se dispone de 117 Instrucciones técnicas, 6 procedimientos generales, 3 procedimientos operativos y 2 procedimientos de dirección. Se encuentra clasificada por carpetas a las que se puede aplicar el filtro de procedimiento, registro, formulario e instrucción técnica.

- ACSA 2022
- CARTERA DE SERVICIOS
- GENÉTICA

- LABORATORIO DE URGENCIAS
- REPRODUCCIÓN ASISTIDA
- SALA DE EXTRACCIONES
- SISTEMAS DE INFORMACIÓN

La documentación correspondiente a la ISO 9001:

- MANUAL DE CALIDAD
- CONTROL DE DOCUMENTACIÓN
- PLANIFICACIÓN SISTEMA
- REVISIÓN POR LA DIRECCIÓN
- GESTIÓN DEL RIESGO
- GESTIÓN DE RECURSOS HUMANOS
- GESTIÓN DE INFRAESTRUCTURA
- COMPRAS Y EVALUACIÓN DE PROVEEDORES
- FASE PREANALÍTICA
- FASE ANALÍTICA
- FASE POST-ANALÍTICA
- AUDITORÍAS
- VERIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO
- NO CONFORMIDADES
- COMUNICACIÓN

En cuanto al equipamiento, el laboratorio cuenta con 91 analizadores, 149 pipetas, 6 estufas, 13 frigoríficos y 5 congeladores además de otro tipo de instrumentación.

Se dispone de un apartado con la ficha de cada equipamiento en las que se especifica el código de inventario, ubicación, fecha de alta, especificaciones de calidad, rango de uso o de medida. Además de un registro para los mantenimientos y/o calibraciones, fecha de incidencia y fecha de resolución de la acción correctiva.

Esta accesibilidad a la información del equipamiento permite que cuando se produce una incidencia en la que es necesario avisar al servicio técnico quede registrado la fecha y hora en la ficha correspondiente al analizador averiado y conocer en tiempo real la evolución de la resolución al cerrar la incidencia.

**Conclusiones:** La documentación de nuestro SGC es dinámica ya que en cualquier momento se puede producir una nueva incorporación o una actualización.

Por tanto, la disponibilidad en el SIL permite el acceso a todos los profesionales de la documentación en vigor y el correcto registro de incidencias respecto al equipamiento permitiendo que todo se realice a tiempo real y sea representativo de la situación actual del Laboratorio.

#### Bibliografía:

- Cucoranu IC. Laboratory Information Systems Management and Operations. Surg Pathol Clin. 2015 Jun;8(2):153-7. doi: 10.1016/j.path.2015.02.002. Epub 2015 Mar 30. PMID: 26065790.
- Henricks WH. Laboratory Information Systems. Surg Pathol Clin. 2015 Jun;8(2):101-8. doi: 10.1016/j.path.2015.02.016. Epub 2015 Mar 20. PMID: 26065785.
- Wheeler SE, Block DR, Bunch DR, Gramz J, Leung EKY, McClintock DS, Tuthill JM. Clinical Laboratory Informatics and Analytics: Challenges and Opportunities. Clin Chem. 2022 Nov 3;68(11):1361-1367. doi: 10.1093/clinchem/hvac157. PMID: 36264683.

#### 655

### TECNOLOGÍA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: INCORPORACIÓN DE SISTEMAS DE TRAZABILIDAD ELECTRÓNICA

B.E. Ulecia Langa<sup>1</sup>, S. Camacho Fernandez-Pacheco<sup>2</sup>, J. López Marco<sup>3</sup>, J. Reig Del Moral<sup>1</sup>, D. Pérez Torrella<sup>1</sup>, E. Paniagua Arribas<sup>1</sup>, M. Duque Duniol<sup>1</sup>, M.D.R. Ulecia Langa<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General de Móstoles, Móstoles; <sup>2</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles; <sup>3</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid; <sup>4</sup>Hospital de El Escorial, San Lorenzo de El Escorial.

**Introducción:** En las últimas décadas se está produciendo un descenso preocupantemente drástico de la tasa de natalidad, tanto a nivel mundial, como a nivel nacional. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 17,5% de la población adulta sufre infertilidad. Esta situación ha hecho que la OMS declare la urgencia de favorecer el acceso a una fertilidad asequible y de alta calidad. Siguiendo esta corriente de pensamiento, la Comunidad de Madrid ha decidido implementar el “Plan de Fertilidad en Red” mediante el cual se pretende, entre otras muchas cosas, mejorar la calidad y seguridad de los servicios, siguiendo las directrices que se han introducido en la normativa europea de los últimos años, e incrementar la seguridad asistencial de los centros de reproducción humana asistida. Esta nueva normativa planea establecer la implementación de protocolos de filiación electrónica que garanticen una correcta identificación en los centros de reproducción asistida. Estos sistemas de trazabilidad electrónica son fundamentales para poder reducir riesgos de confusión de muestras.

**Objetivos:** Mejorar la calidad y seguridad, tanto para los pacientes, como para los profesionales. Además, esta herramienta permite dar una alta visibilidad del flujo de trabajo y del proceso, así como una adecuada trazabilidad consumible o la racionalización de informes.

#### Material y métodos:

- Sistema de trazabilidad informatizado que permite el registro inequívoco y control digitalizado, tanto del punto del proceso, como del profesional a cargo de su realización, eliminando posibles errores humanos de confusión entre muestras.
- Etiquetas con códigos QR individualizados para cada paciente, diferentes en cada etapa, de cada ciclo. Asimismo, cada profesional que intervenga en el proceso cuenta con un código personalizado que escaneará antes de iniciar cualquier tipo de acción.
- Lectores de códigos QR.
- Pulseras y tarjetas, que se entregan a los pacientes para identificarlos antes del inicio de cada ciclo.

**Resultados:** A lo largo de los últimos años se han adoptado medidas que permiten una correcta monitorización, identificación y seguimiento de muestras. Se implementó inicialmente la sistemática de “doble chequeo”, en el cual un segundo embriólogo supervisaba el procedimiento durante los momentos que se consideran más críticos: recuperación de ovocitos, fecundación y transferencia de embriones. Esta solución no garantizaba una cobertura legal, ya que procesos decisivos en los que podía producirse una confusión de muestras no eran chequeados debido a la falta de recursos humanos, esto incluye todos los procesos del laboratorio de andrología, así como etapas fundamentales como las

decumulaciones o las biopsias embrionarias.

**Conclusión:** Es imprescindible que todo laboratorio de reproducción pueda ubicar, localizar e identificar toda muestra que se manipule, ya sea de gametos o embriones, de donantes o pacientes. Así mismo, es importante que quede constancia de todo profesional que haya participado en el procedimiento (médicos, enfermeros, auxiliares, embriólogos o técnicos). También es necesario dejar constancia de todos los materiales, lotes de productos y equipos que entren en contacto con espermatozoides, ovocitos y gametos, ya que pueden afectar a la seguridad y calidad de los mismos.

**Bibliografía:**

- Robles EF, Díaz MF, López AM, Piñate NO, Illueca CO, Castro LS, et al. Cuadernos de embriología clínica: recomendaciones sobre recursos humanos, físicos y calidad. ASEBIR. 2021.
- Romero, J. L., Giménez, J. A. R., Cobo, A., Prados, N., Pellicer, A., Remohi, J., Cabal, A. C. C., Dodd, N. P., Carbonell, J. L. R., & Martínez, A. P. (2012). Manual práctico de esterilidad y reproducción humana: laboratorio de reproducción asistida. Editorial Médica Panamericana.

656

**VALIDEZ DEL USO DEL ÍNDICE SÉRICO DE LA BILIRRUBINA (RLU) EN LA GESTIÓN DE LA DEMANDA DEL LABORATORIO EN MUESTRA PEDIÁTRICAS**

F.M. Rodríguez Peña, S. Sánchez-Montes Moreno, J.F. Ruiz Escalera.

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya, malaga.*

**Introducción:** El índice icterico es una medida indirecta de la concentración de bilirrubina en la muestra de suero, siendo equivalente, el medido en RLU, a la bilirrubina en mg/dL.

**Objetivos:** El objetivo principal del presente estudio es valorar la utilización del índice icterico en muestras pediátricas medido en RLU como indicador de la necesidad o no de realizar la determinación de bilirrubina, utilizando un punto de corte adecuado y ahorrando en aquellas muestras que no lo requieran, con la aplicación, en el SIL (Servolab), de reglas automáticas de actuación.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo con los valores obtenidos de índice icterico y de bilirrubina total durante 12 meses en muestras procedentes de pediatría. Se analizaron un total de 1124 muestras de niños de 0 a 1 año. Las muestras se procesaron en el autoanalizador Atellica (Siemens Healthineers).

Se realizó un análisis de regresión y un estudio de correlación, entre el índice icterico y la bilirrubina total. Asimismo, se estudió la eficacia diagnóstica del índice icterico mediante una curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

**Resultados:** Se obtuvo una alta correlación entre la bilirrubina total y el índice icterico determinándose un coeficiente de correlación de Pearson (r) de 0,987. El análisis de regresión indicó que el índice icterico puede explicar el 62% de la variabilidad de la bilirrubina total ( $r^2 = 0,6192$ ), siendo la ecuación de regresión Bilirrubina total =  $(1,1322 \times \text{índice icterico}) + 0,5879$ . El estudio de eficacia diagnóstica mostró que usando como punto de corte el

índice icterico (RLU) = 11 se obtiene una curva ROC que indica que la eficacia diagnóstica del índice icterico para predecir correctamente si la concentración de bilirrubina total en suero o plasma es  $> 11,26$  mg/dL fue del 96,7%.

**Discusión:** Nuestro estudio demuestra a través de los resultados del análisis de regresión y de eficacia diagnóstica de los datos que la utilización del índice icterico medido en RLU de muestras pediátricas es una buena herramienta para emplear reglas automáticas en el SIL del laboratorio como medida de ahorro en la gestión de la demanda. Del total de muestras, 532 se podrían no hacer utilizando el valor predictivo del índice icterico (RLU), suponiendo una reducción en el número de determinaciones del 47,33% del total.

**Bibliografía:**

1. Ramiro Antonio Torrado Carrión, et al. Valoración del uso del índice icterico como parámetro para la gestión de la determinación de la bilirrubina total Use of icteric index as a parameter for the management of the determination of total bilirubin. Revista del Laboratorio Clínico. Volumen 12. Issue 2, April–June 2019, Pages 64–68.

657

**VALOR DE LA MONITORIZACIÓN PREANALÍTICA EN CENTROS DE EXTRACCIÓN PERIFÉRICOS**

R. Moscardó Alabedra, S. Pla Pérez, M. Benavent Giménez, F.V. Miralles Dolz.

*Hospital Lluís Alcanyis, Xátiva.*

**Introducción:** La hemólisis es una incidencia pre-analítica muy común en la práctica totalidad de laboratorios y evitable en la mayoría de los casos. Su aparición in vitro, es la forma más habitual de presentación y es debida a múltiples causas, la técnica de extracción empleada, las condiciones de transporte y/o preparación de las muestras, son las más habituales. Su presencia puede producir error en muchas determinaciones habituales en química clínica, siendo su medición un indicador de calidad de la muestra

**Objetivos:** Describir la utilidad de la monitorización de la fase pre-analítica utilizando los índices de hemólisis como indicador y conocer su prevalencia.

**Métodos:** Se analizaron muestras de modo retrospectivo procedentes de 55 puntos de extracción diferentes, excluyendo la actividad urgente, la exportación de datos se hizo a través del sistema de información del laboratorio durante el año 2021.

La hemólisis se midió espectrofotométricamente, de forma automática con dilución en salino y lectura a 600/570 mediante los índices séricos de Roche Diagnostics, expresados mediante escala ordinal equivalente a mg/dl de hemoglobina. Se consideró significativa a partir de 50mg/dL, acorde con las recomendaciones de la Interational Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

Como indicador se utilizó el porcentaje de hemólisis respecto al número de muestras por centro de extracción.

**Resultados:** Tras las puesta en marcha de la monitorización durante el año 2021, se observó una tasa de hemólisis global del departamento del 2.4% correspondientes a 2487 muestras hemolizadas. Los porcentajes por meses oscilaron desde 1.9% hasta 3.4%, coherentes con los datos



suministrados por otros laboratorios. Solo un punto de extracción excedió los valores medios, alcanzando un 6.8%, representado un total de 328 muestras. Tras investigación conjunta de posibles causas, se descartó el transporte y manipulación de muestras, siendo la extracción inadecuada la responsable. Tras notificación de la incidencia al centro de extracción, reportando sus índices hemolíticos comparados con el resto del departamento y adjuntando recomendaciones para la realización de adecuadas flebotomías basadas en las últimas actualizaciones internacionales, se consiguió corregir sus índices en los meses posteriores, situándose en el 2.3%

#### Conclusiones:

- En los laboratorios es necesario detectar y cuantificar la hemólisis en las muestras de forma estandarizada y continua, siendo un indicador clave del proceso pre-analítico
- Los valores de los indicadores sirven para controlar y realizar intervenciones en aquellos centros de extracción que se desvían de los estándares establecidos.
- La comunicación, es un elemento indispensable en el proceso pre-analítico

#### Bibliografía:

1. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, Green S, Steve Kitchen S, Palicka V, Vassault AJ, Plebani M. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2008;46 (6):764–772.
2. A. Simundic, K. Böhlenius, J. Cadamuro, S. Church, M.P. Cornes, E.C. van Dongen-lases, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med.*, 56 (2018), pp. 2015-2038

842

### PROTOCOLO DE CONTINGENCIA ANTE UN CIBERATAQUE EN EL ÁREA DE ACTIVIDAD PROGRAMADA DE UN LABORATORIO ALTAMENTE AUTOMATIZADO, EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO.

N. Rico Santana, A.B. Fabregat Bolufer, M.D.C. Salgado Martín, G. Verdú Bautista, E. Martínez-Gutiérrez, E. Albesa Méndez, A. Prado Rueda, R.M. Fernández Bonifacio.

*Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

**Introducción:** En Marzo de 2023 nuestro hospital sufrió un ciberataque de tipo ransomware afectando la red informática. Se trata de un hospital terciario de gran complejidad con una actividad programada (AP) de 1200 peticiones diarias analizadas en el Laboratorio CORE. El ciberataque no permitió utilizar el sistema informático (SI) del hospital (HIS), el SI del laboratorio (LIS), ningún middleware (MW) y tampoco las impresoras conectadas a red.

**Objetivos:** Compartir el protocolo aplicado en el área de AP así como analizar los puntos clave y de posible mejora.

**Material y métodos:** El ciberataque afectó el flujo de trabajo habitual durante 3 semanas. Se pasó por 3 fases según la afectación informática: Fase 0 no funcionaba ningún SI ni impresora remota, Fase 1 funcionaban el HIS y el MW sin conexión entre ellos, Fase 2: funcionaba el HIS, LIS y MW sin conexión entre HIS y LIS.

El plan de contingencia incluyó las siguientes medidas:  
Fotocopias de peticiones originales: los informes se entregaban grapados a las copias.

Refuerzo del personal técnico

Creación de paneles para simplificar el análisis (Tabla 1).

PANEL	MAGNITUDES
Bioquímica	Gluc, Creat, Na, K, Cl, ALT, Amy, Lip, Ca, ColT, Tg, CK, PCR, BilT, BilD, P, LDH y Mg
Cardíaco	Troponina IH
Cardíaco + PCT	Troponina IH + PCT
Serología	VIH (combo), achHepC, achHBs, agHB, HBcT
Anemia	Ferri, TRF, Fe, vitB12 y vitFol
Fertilización in vitro	Est, LH, PG y BHCG
Hemograma	Hemograma completo
Coagulación Perfil 1	TP, TTPA
Coagulación Perfil 2	TP, TTPA, Fib
Coagulación Perfil 3	TP, TTPA, Fibrin y DD
Urianálisis	Tira + sedimento

Pruebas adicionales a los paneles: previa selección por facultativos.

Configuración de impresoras: en Fase 0 se imprimieron informes desde los analizadores, en Fase 1 desde el MW y en Fase 2 desde el LIS.

Extracciones: en las Fases 0 y 1 se pincharon hospitales de día y pacientes de fuera de Barcelona. En la Fase 2 se empezó con consulta externa (CE).

En la Fase 2, debido al gran aumento de actividad, se decidió derivar las analíticas de CE a un laboratorio externo.

Gestión de muestras de rutina prioritarias mediante marcador con pegatinas.

Recogida de resultados: los resultados se ordenaban por salas y eran recogidos en preanalítica. Las peticiones de CE se enviaban a su destino.

**Resultados:** El gran consumo de fungible (tóner, folios) así como grapadoras, impresoras, etiquetadoras y fotocopiadoras supuso un problema de abastecimiento y un punto de mejora.

Trabajar con paneles simplificó el trabajo mejorando el tiempo de respuesta.

Reforzar el personal técnico permitió trabajar en mejores condiciones y mayor control.

El uso de marcadores ayudó a priorizar muestras.

La derivación de muestras a un laboratorio externo ayudó en el proceso analítico, aunque supuso una carga de trabajo adicional a nivel preanalítico y postanalítico.

La recogida y envío de informes a CE es un punto a mejorar ya que no siempre llegaba al médico solicitante.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia y el plan de contingencia aplicado puede ayudar a crear las bases de nuevos protocolos en otros hospitales similares.

#### Bibliografía:

- Ghayoomi, H., Laskey, K., Miller-Hooks, E., Hooks, C., & Tariverdi, M. (2021). Assessing resilience of hospitals to cyberattack. *Digital Health*, 7, 20552076211059366.
- Goodwin, A., Wilburn, C., Wojewoda, C., Mesec, J., Cacciatore, L. S., Grove, S. A., ... & Stowman, A. M. (2022). Anatomy of a cyberattack: part 2: managing a clinical pathology laboratory during 25 days of downtime. *American Journal of Clinical Pathology*, 157(5), 653-663.

## HEMATOLOGÍA Y HEMOSTASIA

658

## ¿NEFROPATÍA IGA O GAMMAPATÍA MONOCLONAL?

C. González Calabaza<sup>1</sup>, R. Losa Rodríguez<sup>1</sup>, N. Alonso Nieva<sup>1</sup>, C. Alonso Madrigal<sup>1</sup>, E. Navarro Navarro<sup>1</sup>, G. Rodríguez Pérez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal Santiago Apostol, Miranda de Ebro;

<sup>2</sup>Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero.

**Introducción:** Las gammopatías monoclonales de significado renal (GMSR) engloban un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de células plasmáticas que sintetizan y segregan una inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes (cadenas ligeras o pesadas), con capacidad para depositarse y producir daño renal. La patología renal asociada a las GMSR es muy heterogénea, lo que confiere a la biopsia renal una consideración de prueba diagnóstica clave. Además, debe incluir la identificación en suero u orina de la proteína monoclonal así como el estudio de cadenas ligeras libres (CLL) en suero y orina y un estudio hematológico completo que determine la naturaleza y extensión del clon celular.

**Exposición del caso:** Mujer de 58 años con antecedentes de hipertensión arterial, nefropatía IgA y enfermedad renal crónica grado V que finalmente es intervenida de trasplante renal.

En una de las revisiones por Nefrología postrasplante se realiza analítica obteniéndose:

**Suero:** IgA 123 (70-400) mg/dL, IgG 269 (700-1600) mg/dL, IgM 63.9 (40-230) mg/dL, CLL lambda 13.3 (5.7-26.3) mg/L, CLL kappa 538.0 (3.3-19.4) mg/L, Ratio kappa/lambda 40.45 (0.26-1.65) mg/L. Inmunofijación negativa.

**Orina 24H:** Proteínas totales 2962 mg/24H, Albúmina 2672 mg/24H, CLL kappa 27.8 (<3.27) mg/dL, CLL lambda 1.8 (<0.49) mg/dL. Inmunofijación positiva: CLL kappa.

Vistos estos resultados se avisa a Hematología para valorar interconsulta por posible gammapatía monoclonal.

En consulta de Hematología se amplía estudio, solicitando médula ósea e inmunofenotipo donde se detecta un 1% de células plasmáticas siendo el 0.86% fenotípicamente aberrantes y es diagnosticada de gammapatía monoclonal de significado incierto. Por otra parte, Nefrología realiza biopsia renal por aumento de proteinuria y descartar recaída por Nefropatía IgA. En la biopsia, Anatomía Patológica advierte una glomerulonefritis proliferativa y positividad intensa en el estudio de inmunofluorescencia directa para IgA a nivel mesangial, membrana basal de los capilares glomerulares, cápsula de Bowman y membrana basal tubular. Estos hallazgos no se describen de forma habitual en la nefropatía IgA (donde la positividad es exclusivamente mesangial) y es más sugestivo de una lesión por depósitos de inmunoglobulinas monoclonales (cadenas pesadas alfa). Las cadenas ligeras kappa y lambda resultan negativas. En la biopsia de médula ósea se objetiva plasmocitosis intersticial y agregados de hasta 10 células plasmáticas que resultaron cadena ligera kappa +, lambda -, así como IgA +. Con estos datos el diagnóstico definitivo es gammapatía monoclonal de significado renal por depósito de IgA kappa.

**Discusión:** El laboratorio tiene un papel fundamental en el diagnóstico de gammopatías monoclonales. En este caso se avisa a Hematología por un ratio de cadenas ligeras libres kappa/lambda muy alterado y por inmunofijación en orina positiva para cadenas ligeras libres kappa como sospecha de posible gammapatía monoclonal. Hematología y Anatomía Patológica confirman el diagnóstico ante los hallazgos en médula ósea y biopsia renal, donde lo llamativo es la enfermedad renal por depósitos de IgA monoclonal que no se excreta en orina y se deposita completamente en riñón pero sí existe excreción monoclonal de CLL kappa, descartándose así la recaída por Nefropatía IgA e iniciando tratamiento con fármacos antimieloma.

**Bibliografía:**

- Sethi S. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:127-37
- Caravaca-Fontán.F. Revisión gammopatías monoclonales de significado renal. *Sociedad Española de Nefrología*. 2017 ; 37(5): 465-477.
- Hernández M . Nefropatía IgA.En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606.

659

## ¿PODEMOS DETECTAR ESFEROCITOSIS HEREDITARIA CON MICROSCOPIOS AUTOMATIZADOS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA?

E. Antón Martín, A. Sanz Ruperez, A.C. Atúncar Huamán, F.J. Collado Díaz, M.J. González Gómez, A. De La Cruz Benito, A. Galán Codesal, A.I. Quintero García.

*Hospital del Niño Jesús, Madrid.*

**Introducción:** La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la Anemia hemolítica congénita más frecuente. La morfología de sangre periférica permite sospechar la EH al observarse abundantes hematíes hiper Cromos (esferocitos), pero esta técnica requiere personal especializado y puede ser subjetiva. Para su diagnóstico definitivo, tradicionalmente se ha usado el test de fragilidad osmótica eritrocitaria. En la actualidad el estudio mediante citometría de flujo de la eosín-5-maleimida (EMA) es el más sensible, específico y recomendado. Esta técnica tiene un mayor coste y no está disponible de forma inmediata en muchos laboratorios. Con el desarrollo de la tecnología de microscopía automatizada se plantea la utilidad que ésta pueda tener en el diagnóstico de la EH.

**Objetivo:**

- Evaluar la capacidad del módulo de serie roja del equipo Cellavision para la detección de la EH entre controles sanos y otras anemias hemolíticas congénitas.
- Estudiar la correlación de los diferentes parámetros de la serie roja con el porcentaje de esferocitos en EH.

**Material y métodos:** Se evaluaron retrospectivamente 48 muestras de 3 cohortes diferentes: 12 pertenecían a pacientes con EH, 6 a pacientes con déficit de piruvato kinasa (PKD) como muestra de otra Anemia Hemolítica(AH) congénita (no esferocitosis) y 30 de controles sanos. Se utilizaron los equipos DxH900 para realizar los parámetros hematimétricos, DxH SlideMaker Stainer II para realizar extensiones y tinciones sanguíneas, y Cellavision DM1200

como microscopio automatizado. Se recogieron datos preclasificación manual de porcentajes de esferocitos, microcitosis, anisocitosis y poiquilocitosis. El análisis estadístico se realizó con Rstudio aplicando el test Mann-Whitney-Wilcoxon.

**Resultados:** Se presenta el perfil hematimétrico y parámetros de cellavision en tabla 1. Se compararon el porcentaje de esferocitos entre los diferentes grupos, con EH, otra AH congénita y sanos, presentando unas medianas de 19,8% (4,7-42,8), 0,1% (0-8,5) y 0,8%(0,1-4,8) respectivamente, donde se obtuvo que el porcentaje de esferocitos es diferente en las tres poblaciones siendo estadísticamente significativo ( $P < 0.005$ ). Un punto de corte de 4,5% tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 94% para EH.

Por otro lado, se estudió la correlación entre el porcentaje de esferocitos con los valores de hemoglobina, hemoglobina corpuscular media(CHCM) y reticulocitos absolutos medidos por DXH900, y porcentajes de anisocitosis, microcitosis, poiquilocitosis medidos por Cellavision, no encontrándose ninguna correlación significativa en el grupo de EH.

de un ácido glutámico por un aminoácido valina, como consecuencia de ello, la HbS en su estado desoxigenado tiene tendencia a la precipitación y polimerización, dando lugar a drepanocitos, que son eritrocitos que tienen alterada la morfología y rigidez y no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos, produciendo la oclusión de pequeños vasos, formación de microtrombos y generando isquemia y microinfartos, que se manifiestan como dolorosas crisis de células falciformes. Estos eritrocitos deformados terminan siendo hemolizados prematuramente y eliminados de la circulación, contribuyendo a la presencia de una anemia hemolítica crónica. La drepanocitosis puede presentarse de diversas formas: homocigota HbSS o heterocigota.

**Exposición del caso:** Paciente de 7 años, procedente de Mauritania, que acude a Urgencias por dolor torácico. Refiere dolor continuo y empeoramiento del mismo con la inspiración profunda. Se le realiza un electrocardiograma, con resultado anodino, por lo que se decide alta a domicilio y control por su pediatra de zona. Una semana después, su pediatra le solicita una analítica en la que destaca un hemograma con anemia microcítica normocrómica y

Tabla 1. (Comunicación 659)

	Hb(g/dL)	VCM(fL)	CHCM(g/dL)	Esferocitos(%)	Anisocitosis(%)	Microcitosis(%)	Poiquilocitosis(%)
EH (N=12)	10,2 (8-12,3)	83,6 (75,6-93,6)	34,6 (33,5-37,3)	19,8 (4,7-42,8)	24,35 (15,1-29,8)	76,3 (53-86,4)	28,5 (11,9-70,8)
AH (PKD) (N=6)	8,3(6,9-8,9)	113,8 (87,2-132,9)	32,3 (30,7-34)	0,1(0-8,5)	15,9 (13,5-20,3)	2,1(0,8-53)	7,5 (5,3-15,3)
Sanos (N=30)	12,5 (11,5-15,6)	82,5 (75,6-89,5)	33 (31,4-34)	0,8(0,1-4,8)	13,6 (11,6-20)	32,4(15,7-58,2)	4,4 (2-9,4)

**Conclusiones:** La implementación del módulo de la serie roja del Cellavision tiene utilidad como técnica complementaria en la detección morfológica de la EH ya que puede cuantificar los esferocitos de forma automática, objetiva e independiente de observador. Estos casos inicialmente detectados deberán ser confirmados con las técnicas actuales recomendadas.

A pesar de no haber encontrado diferencias significativas con el resto de parámetros en este grupo de pacientes es necesario ampliar la cohorte para su confirmación en futuros estudios.

#### Bibliografía:

- Martín-Consuegra. S et al. Guía Esferocitosis Hereditaria. Diagnóstico y manejo en población pediátrica. Versión 1. 2022. 1-10.
- Liao. L et al. Blood cells parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2019; 33. 3-16.

## 660

### A PROPÓSITO DE UN CASO: DOBLE HETEROCIGOSIS PARA HBSC

Á. Puche Candel<sup>1</sup>, A. Fernández Reina<sup>1</sup>, M.I. Díaz López<sup>1</sup>, S. Attaibi<sup>1</sup>, M.D. López Abellán<sup>1</sup>, A. García Menchón<sup>2</sup>, C. Nieto Sánchez<sup>1</sup>, M.M. Castañeda San Cirilo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena;

<sup>2</sup>Hospital Dr. Rafael Méndez, Lorca.

**Introducción:** La HbS se produce por una mutación puntual en la posición 6 de la globina  $\beta$  por sustitución

ancho de distribución eritrocitaria elevado, junto con un alto recuento de eritroblastos (1%/100 WBC) y reticulocitos ( $149,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Ante dichos hallazgos analíticos, se lleva a cabo una extensión de sangre periférica en la que se objetiva anisopoiquilocitosis con presencia de numerosos dianocitos y escasos drepanocitos, ampliándose electroforesis de hemoglobina tras sospecha de hemoglobinopatía.

Mediante electroforesis capilar en analizador *MiniCap Flex Piercing* (Sebia), se detectan los siguientes picos en el electroferograma: HbA (5,7%), HbA2 (4,5%), HbS (48,4%) y HbC (41,4%), confirmándose el diagnóstico de hemoglobinopatía SC. Tras dicho hallazgo, se amplía estudio familiar de hemoglobinopatías, que revela rasgo drepanocítico en la madre y hemoglobinopatía C heterocigota en el padre. La hermana, de 8 años, resulta heredar el rasgo drepanocítico de la madre, presentando el siguiente electroferograma: HbA (56,5%), HbA2 (3,2%), HbF (0,9%) y HbS (39,4%).

**Discusión:** Aunque las hemoglobinopatías S heterocigotas suelen cursar de forma asintomática, existen algunas heterocigosis compuestas que son clínicamente significativas como es el caso de la drepanocitosis SC. La hemoglobinopatía SC, una entidad doble heterocigota equivalente a la suma del rasgo drepanocítico y el rasgo de hemoglobina C, se manifiesta como una enfermedad grave, ya que la hemoglobina C aumenta la concentración intracelular de hemoglobina mediante la pérdida de agua, intensificando los efectos del 50% de hemoglobina S al potenciar su tendencia a polimerizarse. La hemoglobinopatía SC no debe ser considerada una forma leve de enfermedad de células falciformes, sino una entidad aparte cuya principal característica es una mayor viscosidad sanguínea con un aumento del riesgo de eventos trombóticos.

El papel del laboratorio clínico en el diagnóstico de esta hemoglobinopatía fue clave, pues la alteración de los parámetros del hemograma y la visualización de dianocitos y drepanocitos en el frotis de sangre periférica motivó la ampliación, por parte del facultativo de laboratorio, de la electroforesis de hemoglobina, obteniéndose el diagnóstico.

#### Bibliografía:

- Almécija Muñoz A., Recurrent musculoskeletal pain and haemoglobin SC disease, *An Pediatr (Barc)*, 2019;91(4):279-280.

661

### ALERTA ANALÍTICA EN LA DETECCIÓN DE MICROANGIOPÁTIAS TROMBÓTICAS. ESTUDIO DESCRIPTIVO

J. Povedano Rosa, A. García Álvarez, E. Hernández Álvarez, M.J. Torrejón Martínez, S. Cherkaoui, M. García González, L. López Verde, M.T. Sanz Casla.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo heterogéneo de enfermedades de diagnóstico complejo. Pueden ser primarias o adquiridas y afectar a niños o adultos, y siempre son potencialmente graves.

El denominador común, en todas ellas, es una lesión endotelial con formación de trombos en la microcirculación que provoca una isquemia tisular con clínica sistémica dependiente de los órganos implicados, junto con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática.

En el servicio de Análisis clínicos hemos implantado un protocolo de alerta analítica MAT, basado en pruebas de laboratorio específicas con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento urgente.

**Objetivo:** Analizar los datos demográficos y clínicos de los pacientes en los que se generó la alerta analítica de MAT.

**Material y método:** Durante los primeros 6 meses de implantación del protocolo se identificaron 132 pacientes con dicha alerta.

Para este estudio revisamos las historias clínicas recopilando los datos demográficos el servicio médico de procedencia, el diagnóstico y evolución del paciente.

La alerta analítica se genera cuando se cumplen los siguientes criterios:

#### Alerta PTT:

- Plaquetas  $\leq 30.000/\mu\text{L}$ , sin alarma de agregados.
- LDH  $> 680 \text{ IU/L}$ .

#### Alerta SHU:

- Plaquetas  $\leq 100.000/\mu\text{L}$ , sin alarma de agregados.
- Hemoglobina  $< 10 \text{ g/dL}$ .
- LDH  $> 680 \text{ IU/L}$ .
- Creatinina  $> 1,5 \text{ mg/dL}$  sin resultado previo ó  $> 30\%$  del resultado anterior si la cifra de creatinina es  $> 1 \text{ mg/dL}$ .

Nuestra sistemática de trabajo incluye: revisión de la historia clínica, realización del frotis de sangre periférica (presencia/ausencia de esquistocitos) y notificación al servicio correspondiente.

**Resultados:** De los 132 pacientes estudiados, 4 fueron diagnosticados de MAT. Las características demográficas y clínicas del resto de los pacientes se incluyen en las tablas 1,2 y 3.

La patología más frecuente en la que hubo que realizar un diagnóstico diferencial con las MAT fue la enfermedad renal (37.5%), seguido de sepsis (34.4%), y dentro de los servicios médicos urgencias y oncología.

No se observan diferencias en relación al sexo y edad de los pacientes.

**Conclusión:** Las MAT son un grupo de entidades particularmente difíciles de diagnosticar que sin un tratamiento urgente presentan una elevada mortalidad.

Por ello es de vital importancia un diagnóstico precoz, donde el laboratorio juega un papel fundamental.

Pese al elevado número de falsos positivos, la implantación de esta alerta ayuda a acelerar un posible diagnóstico de MAT y a reducir los tiempos de respuesta.

#### Bibliografía:

- Zini G., et al, "2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions". *Int. J. Lab. Hematol.*, 2021; 43:1264–1271.

Tabla 1: Patologías asociadas

	Enfermedad renal (%)	Sepsis (%)	Cáncer (%)	Fallo multiorgánico (%)	Enfermedad hepática (%)	Enfermedad hematológica (%)
PTT	3.9	18.8	14.1	14.8	11.7	4.7
SHU	33.6	15.6	9.3	9.4	8.6	7.8
Total	37.5	34.4	23.4	24.2	20.3	12.5

Tabla 2: Servicios médicos de procedencia

	Urgencias (%)	Oncología (%)	UCI (%)	Medicina interna (%)	Geriatría (%)	Hematología (%)	Cardiología (%)	Otros (%)
PTT	11	5.5	16.4	3.9	0.8	4.7	0	3.4
SHU	21	10.1	0	6.3	4.7	0	4.7	7.5
Total	32	15.6	16.4	10.2	5.5	4.7	4.7	10.9

Tabla 3: Datos demográficos

	Mujeres (%)	Hombres (%)	Edad media (años)
PTT	25%	20.45%	59.75
SHU	25.75%	28.78%	74.5
Total	50.75%	49.25%	67.15

- Cully M., et al, "Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies". *J. Thromb. Haemost.*, 2017; 15:312-322.

## 662

### ALTERACIÓN DEL TTPA EN EL PREOPERATORIO POR INHIBIDORES INESPECÍFICOS TIPO LÚPICO: IMPACTO DEL INFORME DE LABORATORIO EN LA LISTA DE ESPERA QUIRÚRGICA

A. Cano Rodríguez, A. Castañeda De La Mata, A. Romero Gómez, I. Molero Vilches, J. Granado León, N.C. Tirado Uyuni.

*Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada.*

**Introducción:** Las alteraciones del TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada) en estudios prequirúrgicos suponen un problema frecuente y un retraso en la realización de cirugías. Estos pacientes son remitidos a consulta de hematología y, tras su valoración son citados nuevamente para realizar los estudios correspondientes que serán revisados por el hematólogo, quien dará instrucciones para realizar la intervención de manera segura. Este proceso puede demorar el procedimiento más de 3 meses.

El anticoagulante lúpico (ACL) es un anticuerpo antifosfolípido que in vitro alarga los tiempos al bloquear los fosfolípidos del complejo de activación de protrombina, mientras que in vivo estos complejos se depositan en el lecho vascular provocando eventos protrombóticos, no alteraciones hemorrágicas.

En nuestro laboratorio, con la muestra de coagulación de rutina se realiza el estudio de los TTPa alargados inesperados en pacientes que serán intervenidos. Tras el estudio se emite el siguiente informe: "TTPa alargado por existencia de ACL circulante. Cuantificación de factores en rango normal. La presencia de ACL altera la prueba de TTPa sin significar un mayor riesgo de sangrado".

**Objetivos:** Valoración del impacto sobre el tiempo de demora de la intervención por la emisión del informe de laboratorio en pacientes pendientes de cirugía con alteración del TTPa por ACL. Comprobar si estos pacientes han presentado alteraciones hemorrágicas secundarias a este hallazgo.

**Material y método:** Se incluyeron los pacientes con alteraciones en TTPa entre enero y diciembre de 2022. Los datos fueron extraídos del SIL (Modulab®). Los estudios de coagulación se realizaron en ACL TOP 750 (Werfen®) e incluyeron estudio de mezclas, dosificación de factores y determinación de ACL. Los datos clínicos se obtuvieron del sistema informático hospitalario (SELENE®).

**Resultados:** Durante 2022 se recibieron 4828 estudios de coagulación preoperatorios, 203 con TTPa >39,5" y se estudiaron aquellos que no estaban anticoagulados ni diagnosticados de patologías compatibles con dicha alteración. Se estudiaron 37 pacientes y 25 presentaron ACL. La mediana del tiempo de respuesta para emitir el informe de laboratorio fue 3 días (1-16) y la mediana para recibir el apto anestésico tras el informe de laboratorio fue 3 días (1-15). La mediana del tiempo transcurrido entre la extracción analítica y el apto fue de 7 días.

Los 25 pacientes fueron intervenidos, 19 cirugías fueron consideradas de alto o moderado riesgo de sangrado,

ninguno presentó complicaciones hemorrágicas durante la intervención ni el postoperatorio y 2 de ellos presentaron eventos tromboticos a pesar de recibir tromboprolifaxis.

**Conclusion:** El estudio de un TTPa alterado por presencia de ACL desde el laboratorio con emisión del informe fisiopatológico y realizado con una única muestra preoperatoria, evita múltiples consultas y extracciones y mejora sustancialmente los tiempos de espera.

Se confirma que los pacientes con TTPa alargados por la presencia de ACL no presentan habitualmente complicaciones hemorrágicas, pero sí tromboticas. Se precisan más estudios para estratificar riesgo trombotico en pacientes con ACL que van a ser intervenidos.

#### Bibliografía:

- Nieto-Monteagudo C, Cruz-García O, Nieto-Martínez GE, et al. Evaluación preoperatoria de la hemostasia en cirugía mayor electiva. *Rev Mex Anest.* 2023;46(2):98-103. doi:10.35366/110194.
- Vries MJ, Van der Meijden PE, Kuiper GJ, Nelemans PJ, Wetzels RJ, Van Oerle RG et al. Perioperative screening for bleeding disorders: a comprehensive laboratory assessment of clinical practice. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2:767-777. Disponible en: <http://doi:10.1002/rth2.12114>
- Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, et al. Anticuerpos antifosfolípidos y síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:236-250.

## 663

### ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE Y PANAGLUTININAS. UN RETO PARA EL LABORATORIO

A. Magai Baralobre<sup>1</sup>, A. Aguilar Romero<sup>2</sup>, M.M. Conte Sanjuan<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General de la Defensa en Zaragoza, Zaragoza;

<sup>2</sup>Hospital Militar Central Gómez Ulla, Madrid.

**Introducción:** La Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) es un trastorno hematológico poco común en el que el sistema inmunológico del paciente ataca a sus propios glóbulos rojos, resultando en una disminución de la cantidad de células rojas de la sangre circulantes. La AHAI puede ser idiopática o secundaria a otras enfermedades, y su diagnóstico requiere una evaluación completa de los síntomas del paciente y pruebas de laboratorio específicas.

En el contexto del laboratorio de banco de sangre, es crucial entender la AHAI y sus implicaciones en la selección y transfusión de sangre para pacientes. Uno de los desafíos más significativos es la aparición de panaglutininas, anticuerpos que reaccionan con todos los tipos de glóbulos rojos y que pueden interferir con las Pruebas Cruzadas (PC) y la identificación de anticuerpos en la sangre del paciente.

En estos casos, el problema serológico es complejo, dado que se requieren unas técnicas más especializadas para solventar el problema.

**Exposición de los casos:** Entre el año 2021 y el 2023 se han dado 5 casos con prueba de la antiglobulina positiva y donde las pruebas pretransfusionales eran incompatibles, resultando el escrutinio de anticuerpos irregulares no concluyente. En todos los casos tras un estudio posterior en laboratorio de referencia se pudo determinar la existencia de panaglutininas que interferían en el panel y se acabó

diagnosticando una AHAI mediada por anticuerpos calientes.

**Caso 1:** 81 años. Ingreso por Tromboembolismo Pulmonar Bilateral. Prueba Antiglobulina Directa (PAD) positiva por IgG + IgM. PC incompatibles. Requiere transfusión de Concentrado de Hematíes (CH).

**Caso 2:** 87 años. Ingreso Enfermedad Renal Crónica. PAD débilmente positiva por IgG. PC incompatibles. No se transfundió.

**Caso 3:** 89 años. Ingreso por anemia severa. PAD positiva por IgG + 3Cd. PC incompatibles. PC Incompatibles. Inicio tratamiento corticoide. No requirió transfusión.

**Caso 4:** 86 años. Ingreso por anemia y deterioro estado general. PAD débilmente positiva por IgG. PC incompatibles. Transfusión CH y tratamiento corticoide.

**Caso 5:** 76 años. Ingreso Neoplasia sigma y próstata. PAD positiva por IgG + 3Cd. PC incompatibles. Transfusión CH y tratamiento corticoide.

**Discusión:** El protocolo de actuación para la transfusión de sangre en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune puede variar según la gravedad de la anemia y la presencia de panaglutininas. En general, se debe realizar una evaluación completa del paciente, incluyendo una historia clínica detallada y pruebas de laboratorio específicas para identificar los anticuerpos presentes en su sangre.

A nivel de laboratorio, el facultativo responsable de la interpretación de las pruebas cruzadas debe ser consciente de la complicación debido a la presencia de anticuerpos autoreactivos. Es importante realizar pruebas de control adecuadas para confirmar la compatibilidad antes de la transfusión y considerar el uso de técnicas especializadas, como la adsorción y elución de anticuerpos, para detectar anticuerpos específicos.

La elección del tratamiento y la decisión de trasfunder recae sobre el hematólogo especialista, pero como analista clínico, si se trabaja en un banco de sangre es necesario estar familiarizado con este tipo de situaciones.

#### Bibliografía:

1. Barcellini W, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124(19):2930-2936.
2. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002;69(4):258-271.
3. Packman CH. The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(5):317-324.

664

### ANOMALÍA DE MAY-HEGGLIN

I. Moral Presa, L. Samaniego Jimenez, M. Luquin Irigoyen, M. Ordoñez Marina, E. Barbón Alonso.

*Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.*

**Introducción:** La anomalía de May-Hegglin (AMH), es una enfermedad rara con herencia autosómica dominante relacionada con alteraciones en el gen *MYH9*, que codifica la cadena pesada de la miosina II A. Alteraciones en este gen pueden dar lugar a diferentes enfermedades como la anomalía de May-Hegglin, el síndrome de Epstein, el de Sebastian, el de Alport y el de Fetchner. Estas patologías están asociadas a macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias tipo cuerpos de Döhle y en algunos casos

cataratas, hipoacusia neurosensorial y nefritis que puede evolucionar a insuficiencia renal.

**Exposición del caso:** Hombre de 58 años que acude a su centro de salud para realizar una analítica de sangre, en la que se observa una marcada trombocitopenia ( $50 \times 10^9/L$ ). Al realizar el frotis de sangre periférica, se confirma la trombocitopenia y se observa que las plaquetas son de tamaño gigante con signos displásicos. En la mayoría de los neutrófilos, se observan cuerpos azulados de tamaño pequeño y aspecto amorfo, similares a los de Döhle. El paciente no presenta problemas de sangrado ni otra clínica relacionada.

Ante la presencia de estas alteraciones, se sospecha de una enfermedad relacionada con mutaciones en el gen *MYH9*.

**Discusión:** La AMH es una enfermedad poco frecuente con muy pocos casos registrados en la literatura. La mayoría de pacientes no tienen problemas de sangrado ni presentan otra clínica asociada. El hallazgo de esta enfermedad se suele dar de forma casual.

Se debe considerar esta entidad en el diagnóstico diferencial de la macrotrombocitopenia. La proteína codificada por el gen *MYH9* interviene en la contracción del citoesqueleto plaquetario, la secreción de gránulos y participa en varias vías de señalización. Las plaquetas afectadas por esta mutación no logran reorganizar el citoesqueleto tras ser estimuladas, lo que se traduce en una macrotrombocitopenia.

La presencia de las inclusiones azuladas en los neutrófilos hace que el diagnóstico sea muy sugestivo de AMH. Estas inclusiones están compuestas de acumulaciones intracitoplasmáticas de cadenas pesadas de miosina.

Este caso subraya la importancia de la anamnesis y la revisión de la morfología de sangre periférica en el frotis de sangre cuando las plaquetas de tamaño anormalmente grandes dan lecturas falsas en los contadores celulares automáticos.

#### Bibliografía:

- Lau, C., Gonçalves, M., Pereira, M. M., Monteiro, C., Morais, S., & Lima, M. (2022). Platelet forward scatter index: Usefulness to evaluate the platelet size and to discriminate subtypes of inherited thrombocytopenias. *International Journal of Laboratory Hematology*, 44(5). <https://doi.org/10.1111/ijlh.13871>
- Pecci, A., Klersy, C., Gesele, P., Lee, K. J., De Rocco, D., Bozzi, V., Russo, G. I., Heller, P. G., Loffredo, G., Ballmaier, M., Fabris, F., Beggiato, E., Kahr, W. H. A., Pujol-Moix, N., Platokouki, H., Van Geet, C., Noris, P., Yerram, P., Hermans, C., . . . Savoia, A. (2014). *MYH9*-Related Disease: A Novel Prognostic Model to Predict the Clinical Evolution of the Disease Based on Genotype-Phenotype Correlations. *Human Mutation*, 35(2), 236-247. <https://doi.org/10.1002/humu.22476>

665

### DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN BARR AL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO: UNA COMPLICACIÓN POTENCIALMENTE MORTAL

F.M. Cabrera Hurtado, J.J. Guirao Oliver, X. Aparisi Domingo, F. Salas Hernández.

*H.G.U. Ciudad Real, Ciudad Real.*

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfocitosis hemofagocítica es un síndrome definido por una activación desregulada de linfocitos T CD8<sup>+</sup> y macrófagos que deriva en un cuadro hiperinflamatorio y, en última instancia, la muerte. Su sintomatología se mueve entre síntomas generales y de poca gravedad como fiebre alta a otros derivados de la afectación hematopoyética (trastornos de la coagulación, anemia, etc) y el fallo multiorgánico.

Puede ser el resultado de variantes genéticas raras o, más frecuentemente, ser secundaria a trastornos neoplásicos, autoinmunes o infecciosos.

La rapidez en el diagnóstico se revela como fundamental y para ello, el laboratorio se erige como una herramienta fundamental para el clínico, gracias a los diversos análisis que se ven afectados por esta patología.

**Exposición del caso:** Mujer de 22 años que acude al Servicio de Urgencias Hospitalarias por fiebre de máximo 40 de predominio nocturno que no mejora pese al tratamiento con azitromicina y posteriormente con amoxicilina + clavulánico. En su exploración física destacan pequeñas adenopatías submandibulares y analíticamente citopenias, hipertransaminasemia y aumento de reactantes de fase aguda: Tabla 1.

En el frotis de sangre se observan linfocitos reactivos y desviación a la izquierda.

Se ingresa en Medicina Interna y se cubre con antibioterapia de amplio espectro por marcadores de infección bacteriana altos. Posteriormente, se solicita a Microbiología realizar serologías y se obtiene positividad para virus de Epstein Barr (VEB).

Continúa con fiebre de hasta 40 con escalofríos y cefalea y analíticamente se objetiva empeoramiento de las líneas hematopoyéticas y marcadores inflamatorios y valores altos de la fracción soluble del receptor de la interleucina 2 (IL-2-Rs). (Tabla 2)

Leucocitos (miles/ $\mu$ L)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (miles/ $\mu$ L)	GOT (UI/L)	GPT (UI/L)	LDH (UI/L)	PCTA (ng/mL)	PCR (ng/mL)
3,6	12,3	76	476	378	1800	14,28	13,1

Tabla 1. (Comunicación 665)

Leucocitos (miles/ $\mu$ L)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (miles/ $\mu$ L)	Dímero D (ng/mL)	Fibrinógeno (g/L)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	IL-2 Rs (UI/mL)	PCR (ng/mL)
1,9	9,8	40	107206	1,2	46510	4933	6950	12,79

Tabla 1. (Comunicación 665)

Se solicitan nuevas pruebas:

- Citología de médula ósea donde se observa hiper celularidad reactiva sin displasia ni formas inmaduras y fenómenos aislados de hemofagocitosis.
- TAC body de hallazgos anodinos.
- Inmunofenotipo donde se descarta la presencia de blastos y la infiltración derivada de síndrome linfoproliferativo crónico.

Al cumplir 6 de los 8 criterios definidos en la HLH-2004 (fiebre, bicitopenia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, IL-2 Rs >2600 UI/mL y hemofagocitosis), se diagnostica de SHF secundario a infección por VEB y se inicia tratamiento con dexametasona. Tras ello, la paciente mejora progresivamente hasta el alta.

**Discusión:** El abordaje analítico se antoja fundamental para el diagnóstico, seguimiento y monitorización de una patología potencialmente mortal como el SHF. A pesar de tratarse de una patología hematológica, existen multitud de parámetros bioquímicos y citohematológicos que se ven

afectados en la misma de una forma lo suficientemente evidente como para definirlos como biomarcadores de la misma y que sitúan al laboratorio como actor principal.

Además, la detección precoz de su alteración resulta definitivo en el pronóstico de los pacientes y en la evasión de los cuadros clínicos más graves.

**Bibliografía:**

- Moraleda J.M. "Pregrado de Hematología" (2017).
- Leija-Walle R. "Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr". Rev. Hematol. Mex. Vol. 21 Núm. 4 (2020) páginas 236-246.
- Álvarez A. *et al.* "Linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por virus de Epstein-Barr de evolución fatal". Elsevier Vol. 36 Núm. 10 (2018) páginas 667-668.

**666**

**DEBUT DE INSUFICIENCIA CARDÍACA POR AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS KAPPA ESTADIO IV**

M. Rodriguez Albo, M.D. Badia Carnicero, M. Mujika Marticorena, J. Nuñez Rodriguez, J. Sanchez Maggiora, A. Matilla Gutierrez, D. Sanchez Ospina, R. Saez De La Maleta Ubeda.

Hospital Universitario, Burgos.

**Introducción:** La amiloidosis es una enfermedad sistémica causada por el plegamiento erróneo y el depósito en los tejidos de unas proteínas llamadas fibrillas amiloideas. Este depósito provoca afectación orgánica a nivel renal, hepático, cardíaco, gastrointestinal, entre otras.

La forma más común de amiloidosis es la de cadenas ligeras (AL) en la que las proteínas que se acumulan son fragmentos de cadenas ligeras libres (CLL) de las inmunoglobulinas; en un 80% de los casos de tipo lambda. En este tipo de amiloidosis, puede producirse una miocardiopatía infiltrativa que es la principal causa de morbilidad y mortalidad.

La Clínica Mayo propuso un sistema de estadificación para el pronóstico de la amiloidosis AL basado en la combinación de las cadenas ligeras libres con los biomarcadores cardíacos: Troponina T de alta sensibilidad >40 ng/L, NT-proBNP >1.800 ng/L y diferencia entre cadenas ligeras libres >180.

Estadio	Criterios cumplidos
I	0
II	1
III	2
IV	3

**Exposición del caso:** Varón de 75 años remitido desde Atención Primaria a Urgencias por alteraciones en electrocardiograma y clínica de insuficiencia cardíaca. Constantes normales excepto saturación de O<sub>2</sub> 94%. En la exploración se detectan sibilancias espiratorias crepitantes y edemas con fóvea. En la analítica realizada tras la exploración destaca creatinina de 1,53 mg/dL (0,50-0,90), Troponina T de alta sensibilidad 85 ng/L (0-25) y NT-proBNP 32.237 ng/L (0-125) por lo que se decide ingreso a cargo de Cardiología.

Ante la sospecha de amiloidosis, Cardiología amplía el estudio con la solicitud de proteinograma, inmunofijación en suero y orina, CLL, y gammagrafía TC-DPD+SPECT para diferenciar la amiloidosis AL de la de por transtirretina (TTR). En el proteinograma se detecta un componente monoclonal en beta y en la inmunofijación cadenas ligeras kappa. Además se obtuvo un cociente CLL kappa/CLL lambda de 3.179. La gammagrafía resulta negativa para TTR.

Se realiza estudio de médula ósea por el Servicio de Hematología donde se objetivan un 5% de células plasmáticas.

Asimismo se envía una biopsia endomiocárdica a Anatomía Patológica donde se observa depósito de material proteico que destaca con la tinción de rojo Congo mostrando birrefringencia verde manzana con el microscopio de luz polarizada, compatible con amiloidosis cardíaca.

Para confirmar la sospecha, se envía una muestra de la biopsia al centro de referencia que completa el informe afirmando el hallazgo de depósitos de substancia amiloide (tinción de rojo Congo positiva) y presencia de cadenas ligeras kappa (tipificación inmunohistoquímica positiva).

El diagnóstico final fue amiloidosis AL kappa de estadio IV, ya que cumplía los tres criterios propuestos por la Clínica Mayo.

**Discusión:** La implicación del laboratorio es clave para diferenciar entre amiloidosis primaria y amiloidosis por transtirretina.

Los grupos de trabajo de amiloidosis reiteran la importancia de solicitar ante la mínima sospecha clínica proteinograma, inmunofijación, CLL, troponina T y NT-proBNP además de gammagrafía TC-DPD+SPECT.

Nos encontramos ante una enfermedad progresiva en la que su detección precoz es esencial para evitar afectación orgánica y mejorar el pronóstico de los pacientes.

#### Bibliografía:

- Báñez A. Amiloidosis de cadenas ligeras. HematoGUÍA. Grupo de estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León. 2022. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2022/05/10/2022-GUIA-DE-AMILOIDOSIS-AL-DE-CASTILLA-Y-LEON-OK.pdf>.

667

## DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍA SC EN LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA POR CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

F. Espejo López, M.D. García Rocamora, J. Ferrer Cañabate, J. Saura Montalbán, J. Calle Luna, J.E. Benedito Rodríguez, B. Delgado Bertolín, A. Pérez Martínez.

Hospital General Universitario JM Morales Meseguer, Murcia.

**Introducción:** La determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se emplea en el control rutinario de pacientes diabéticos. Existe una diversidad de métodos con ventajas e inconvenientes aunque la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es la técnica de elección en la mayoría de los laboratorios clínicos. Permite la cuantificación de HbA1c y además detecta la presencia de variantes de hemoglobina y aumentos de hemoglobina fetal (HbF), lo que nos permite interpretar no sólo los valores de HbA1c sino también detectar la presencia de variantes de hemoglobina que interfieran en la medida y, por tanto, si el paciente es portador de alguna variante con significación clínica o potencial repercusión en su descendencia.

**Exposición del caso:** Se describe el caso de una paciente de 18 años a la que solicitan desde su centro de salud una analítica general. No presenta analíticas anteriores en nuestro SIL (Sistema de Información de Laboratorio).

El valor de glucosa un poco elevado (116 mg/dL) nos llevó a determinar HbA1c mediante HPLC en el analizador D-100 (Bio-Rad®), mostrando el cromatograma dos picos mayoritarios en las zonas de migración de la hemoglobinas S y C así como ausencia de pico de HbA1c, compatible con una hemoglobinopatía doble heterocigota SC.

La muestra fue remitida al Servicio de Hematología donde se procesó en el analizador de HPLC Premier Hb9210 Resolution (Menarini®) que confirmó el diagnóstico. La paciente fue derivada a Consulta.

**Discusión:** La hemoglobinopatía SC es una entidad doble heterocigota resultante de la co-herencia del rasgo drepanocítico (hemoglobina S) y el de hemoglobina C, ambas entidades con un curso benigno por separado. Sus síntomas, aunque más leves, son similares a los descritos en la anemia de células falciformes; sin embargo, son comunes la hematuria macroscópica, las hemorragias retinianas y la necrosis aséptica de la cabeza femoral.

La enfermedad, por tanto, se manifiesta como una enfermedad grave porque la hemoglobina C aumenta la concentración intracelular de hemoglobina mediante la pérdida de agua, amplificando los efectos del 50% de hemoglobina S al favorecer su tendencia a polimerizarse. La hemoglobinopatía SC no debe ser considerada una forma leve de enfermedad de células falciformes sino una entidad distinta cuya principal característica es una mayor viscosidad sanguínea con un aumento del riesgo de eventos trombóticos.

Aunque en nuestro laboratorio es la primera vez que encontramos esta variante, la combinación heterocigota SC es frecuente en personas con ascendencia africana, como era el caso de nuestra paciente, debido a la alta prevalencia del rasgo de hemoglobina S y de hemoglobina C sobre todo en países de África Occidental.

Actualmente los desplazamientos migratorios desde zonas de alta prevalencia han determinado un aumento de las hemoglobinopatías en nuestro hospital, tanto en cantidad como en variedad. La revisión de los cromatogramas obtenidos en los controles de HbA1c es crucial para evitar informar resultados erróneos debidos a la presencia de variantes de hemoglobina que interfieran en la medida, permitiendo además el hallazgo de hemoglobinopatías hasta ese momento desconocidas, repercutiendo tanto en un diagnóstico y tratamiento más precoces como en un necesario consejo genético.

#### Bibliografía:

1. The paradox of hemoglobin SC disease. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. Blood Rev. 2003



- Sep;17(3):167-78.
2. Knowledge insufficient: the management of Haemoglobin SC disease. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Br J Haematol. 2017 Feb;176(4):515-526.
  3. Recurrent musculoskeletal pain and hemoglobin SC disease. Ara C, Almécija Muñoz, Estefanía Barral Mena, Miguel Rasero Ponferrada, María Baro Fernández Anales de Pediatría (English Edition), Available online 1 December 2018, Pages 279-280.

**668**  
**DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN UN HOSPITAL COMARCAL**

M. Lacasta Esain<sup>1</sup>, S. Bouza Bouza<sup>1</sup>, D. Quílez Agreda<sup>1</sup>, A. Zabalegui Goicoechea<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Reina Sofía, Tudela; <sup>2</sup>Hospital de Navarra, Pamplona.

**Introducción:** Las hemoglobinopatías (HBP) son trastornos genéticos que afectan a la estructura (hemoglobinas variantes) o la producción (talasemias) de la molécula de hemoglobina (Hb). Se han descrito más de 1000 variantes genéticas distintas en los genes que codifican las cadenas de globina. La repercusión clínica es muy variable, desde portadores asintomáticos hasta anemias graves en pacientes homocigotos. Además, su presencia puede interferir en la determinación de Hb glicada (HbA1c).

Dado el incremento de los movimientos migratorios, la distribución geográfica de las HBP ha cambiado y paulatinamente su incidencia se ha visto incrementada en zonas de baja prevalencia.

**Objetivos:** Comprobar si las HBP detectadas en nuestra área de salud se corresponden con el patrón descrito en la bibliografía.

**Material y métodos:** Se han analizado las HBP detectadas desde enero de 2022 hasta abril de 2023. Se detectan por petición directa de electroforesis de hemoglobina (EH) por parte de los clínicos, y a partir de la revisión de los cromatogramas del análisis de HbA1c en el laboratorio. Las EH se analizaron por electroforesis capilar. Las HbA1c se analizaron por HPLC (HA-8180V, Menarini) y las variantes detectadas se confirmaron mediante EH. Los datos se obtuvieron de Art (Roche) de manera anonimizada.

**Resultados:**

Origen	Tipo HBP										Total
	AC	AD	AF	AJ	AS	Aβ	SC	SS	Sβ	Otras	
HbA1c		4		2	3					3	12
EH	2		1		3	11	2	5	2	1	27
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>39</b>

AC: portador HbC, AD: portador HbD, AF: HbF elevada, AJ: portador HbJ, AS: portador HbS, Aβ: portador beta-talasemia, SC: doble heterocigoto HbC y HbS, SS: homocigoto HbS, Sβ: portador HbS y beta-talasemia, Otras: Hb que migra entre D y S, sin tipificar.

**Conclusiones:** La HBP más frecuente es la beta-talasemia y entre las estructurales, las distintas combinaciones de HbS, tal y como se describe en la bibliografía.

Destaca que los portadores de HbD y HbJ son igual o más frecuentes que los de HbC.

Mediante la revisión de los cromatogramas de HbA1c únicamente hemos detectado variantes estructurales debido a que nuestro equipo no cuantifica HbA2.

La revisión de los cromatogramas de HbA1c con picos anómalos permite el hallazgo casual de portadores. Debido a que muchas de las HBP estructurales no tienen repercusión clínica ni alteran los parámetros del hemograma, pasarían desapercibidas.

En los casos de HBP interferente con la medición de HbA1c, hay que determinar la glicada por otra técnica que no se vea afectada.

La información, diagnóstico de portadores y asesoramiento de los pacientes son elementos básicos para desarrollar programas sanitarios de prevención primaria de HBP. Para ello, la colaboración y comunicación entre médicos, analistas de laboratorio y asesores genéticos resulta primordial.

**Bibliografía:**

- Cladellas, S. Actualización en hemoglobinopatías. Manual de apuntes de medicina del laboratorio 2022. AEBM.
- Kattamis, A. Changing patterns in the epidemiology of βthalassemia. Eur J Haematol. 2020; 150:692-703.
- Bardón, E. Update of the Spanish registry of haemoglobinopathies in children and adults. Med Clin. 2020, 155(3), 95103.

**669**  
**DETECCIÓN DE PORTADORES DE TALASEMIA APLICANDO INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

E. Urrechaga<sup>1</sup>, M. Fernández<sup>2</sup>, G. Mugertza<sup>1</sup>, C. Ponga<sup>1</sup>, I. Naharro<sup>1</sup>, U. Aguirre<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao; <sup>2</sup>Hospital Universitario Araba, Vitoria.

Las talasemias y la anemia por déficit de hierro (IDA) son las causas más comunes de la anemia microcítica. Estas condiciones son difíciles de diferenciar, ya que tanto las anemias microcíticas genéticas como las adquiridas muestran características clínicas y de laboratorio muy similares. El diagnóstico diferencial preliminar en el laboratorio comienza con un hemograma, s-ferritina, saturación de transferrina y recuento de reticulocitos. La confirmación y el diagnóstico definitivo de talasemia requiere análisis de hemoglobinas HbA2 Hb variantes y / o análisis de alteraciones en el ADN: mutaciones CD39, IVS1:110, IVS1:6, IVS1:1, IVS2:745, IVS2:1, CD6-A, deleciones 87, 3.7, 4.2. Sin embargo, los recursos limitados de los sistemas sanitarios especialmente en las áreas donde las talasemias son endémicas estos análisis confirmatorios pueden no estar fácilmente disponibles. El objetivo es aplicar un algoritmo de inteligencia artificial multilayer perceptron (MLP) en la evaluación de pacientes con anemia microcítica para discriminar entre anemia de etiología genética y anemia adquirida.

**Métodos:** Aplicamos el algoritmo de inteligencia artificial multilayer perceptron (MLP) en la evaluación de pacientes con anemia microcítica y discriminar entre anemia de etiología genética de las adquiridas.

Hemos investigado retrospectivamente una población bien caracterizada de 2.664 pacientes con anemia microcítica:

1.259 IDA, 1196 portadores de talasemia "pura" (877 beta y 314 alfa), 214 tenían rasgo de talasémico con deficiencia concomitante de hierro, anemia de enfermedad crónica u otras enfermedades. La muestra se dividió aleatoriamente en un grupo de entrenamiento (n = 1.853, 70%) y otro grupo de validación (n = 811, 30%). Para probar la homogeneidad de los hallazgos de laboratorio en ambas cohortes se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Los datos analíticos que se utilizaron fueron recuento de eritrocitos, hemoglobina, volumen celular medio, la hemoglobina celular media, y amplitud de distribución de eritrocitaria. El rendimiento del modelo se evaluó utilizando medidas de diferentes tipos. El primer tipo parámetros de cribado se aplican de acuerdo con un umbral dado (sensibilidad/recuerdo, especificidad, precisión, exactitud y puntuación F1). El índice de Youden se utilizó para seleccionar el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad en el análisis receiver operating curves. La puntuación F1 se utilizó en las curvas de precisión-recuperación (PR). El segundo tipo fue la discriminación global obtenida utilizando el área bajo curva (AUC); un valor >0,8 se consideró un buen indicador discriminatorio.

**Resultados:** Para el conjunto de entrenamiento se obtuvieron Precisión (Acc), 0,77; precisión equilibrada (bAcc), 0,58; puntuación ponderada F1 (wF1), 0,75; AUC 0,91, usando la estrategia de uno vs-resto de todos los clasificadores. Para el grupo de validación se obtuvieron Acc 0,81; bAcc 0,61; wF1 0,79; AUC 0,93 (intervalo de confianza del 95%: 0,920- 0,945).

**Conclusiones:** El diagnóstico diferencial de microcitosis es clínicamente relevante. MLP es un poderoso método de machine learning que se puede aplicar para la discriminación de portadores de talasemia de manera eficiente. Este método ayuda al diagnóstico de manera fiable y rápida, utilizando los datos del hemograma disponibles de forma rutinaria en la práctica clínica diaria.

#### Bibliografía:

- Laengsri V, et al. ThalPred: a web-based prediction tool for discriminating thalassemia trait and iron deficiency anemia. BMC Med Inform Decis Mak 2019;19(1):212.

670

### DETECCIÓN FORTUITA DE VARIANTES DE HB EN EL CANAL DIFERENCIAL LEUCOCITARIO WDF DE ANALIZADORES MINDRAY 6800 PLUS

E. Urrechaga, G. Mugertza, C. Ponga, I. Naharro.

*Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao.*

La anemia hemolítica leve puede ser la única evidencia clínica de la presencia variantes de Hemoglobina (Hb). Dado que los cambios en el hemograma pueden ser mínimos no se activan alarmas, por lo que los portadores de Hb variantes clínicamente asintomáticos no pueden ser detectados en la mayoría de los casos.

El reactivo tensioactivo aplicado en el canal diferencial de leucocitos (WDF) en el analizador Mindray 6800 Plus produce la lisis completa de los eritrocitos mientras aumenta la permeabilidad de los leucocitos, lo que permite que los colorantes fluorescentes se combinen con ácidos nucleicos e inclusiones citoplasmáticas.

Las variantes inestables de Hb pueden inducir resistencia a la lisis de los glóbulos rojos, lo que interfiere con el

análisis de leucocitos; sin embargo, su presencia se puede sospechar por las señales ópticas fluorescencia disminuidas que se pueden observar en el escatergrama del canal WDF.

Los cell population data (CPD) son parámetros morfométricos que se informan como parte del diferencial leucocitario; dan información sobre el tamaño (NEUT Z, LY Z, MO Z), la estructura interna (NEUT X, LY X, MO X) y la intensidad de la señal de fluorescencia que se relaciona con el contenido de ácidos nucleicos (NEUT Y, LY Y, MO Y) de los leucocitos; los valores de estos CPD son las coordenadas numéricas que se representan gráficamente en el escatergrama WDF.

Se han estudiado los valores de CPD que se relacionan con el contenido de ácidos nucleicos en pacientes portadores de Hb inestables, para evaluar la utilidad de incluir estos parámetros en las reglas expertas, y así poder generar alarmas específicas que permitan la detección de esos pacientes.

**Métodos:** Cinco familias portadoras de Hb Johnstown, Hb Shelby, Hb Debrousse, Hb G Philadelphia y Hb G Ferrara fueron diagnosticadas, con 9 pacientes afectados. Se revisan 68 hemogramas solicitados en el curso de los controles rutinarios de estos pacientes.

Test t de Student se aplicó para comparar las medias de los pacientes y los valores de cada parámetro en población sana.

**Resultados:** Los patrones distintivos de dispersión en el canal WDF fueron similares para todos los casos, revelando señales de baja fluorescencia, pero, salvo en el caso de pacientes portadores de Hb Johnstown, no se generaron alarmas.

Los valores de NEUT Y LY Y MO Y son estadísticamente más bajos en portadores de Hb inestables  $p < 0.001$  en todos estos CPD.

Los valores en sujetos sanos (n=302), NEUT Y 408 (desviación standard, SD 12,6), LY Y 634 (SD 19,3), MO Y 927 (SD 28,1), en unidad ópticas arbitrarias.

Los valores en portadores de Hb variante NEUT Y 336 (SD 42,3), LY Y 481 (SD 26,6), MO Y 732 (SD 43,3).

**Conclusiones:** Los CPD relacionados con la señal de fluorescencia podrían ser útiles para la detección de muestras que presentan resistencia a la lisis de glóbulos rojos; sus valores por debajo de cierto umbral podrían activar alarmas que sirvan para seleccionar las muestras para continuar la investigación de la presencia de una Hb variante.

#### Bibliografía:

- E. Urrechaga et al. Hb Johnstown is detected on Mindray BC 6800 Plus analyzer. Clin Chem Lab Med 2021;59(10):e386-8.

671

### DETERMINACIÓN DE HEMATOCRITO EN LÍQUIDO PLEURAL, ¿CUÁNDO REALIZARLA?

J. Sanders Vegara, C. Alberdi García Del Castillo, E. Astobieta Madariaga, E. Jaray Moncunill, V. García Moreira.

*Hospital de Cabueñes, Gijón.*

**Introducción:** En un hemotórax la muestra de líquido pleural obtenida presenta aspecto hemático. No obstante, un líquido pleural hemático puede ser consecuencia también de otras patologías. El diagnóstico diferencial del hemotórax requiere la determinación del hematocrito en líquido pleural

(Hto<sub>LP</sub>). Es diagnóstico de hemotórax que el Hto<sub>LP</sub> sea >50 % del hematocrito en sangre (Hto<sub>S</sub>).

Sin embargo, Hto<sub>LP</sub> bajos pueden conferir apariencia hemática al líquido. Por tanto, establecer un punto de corte en base al recuento de hematíes para la determinación o no del hematocrito en este, sería más óptimo que basarse en su aspecto. En la bibliografía se recomienda determinar el Hto<sub>LP</sub> en líquidos pleurales con un recuento eritrocitario >100.000 hematíes/ $\mu$ L.

**Objetivo:** Evaluar el resultado del hematocrito en función del recuento hemático en las muestras de líquidos pleurales analizadas para valorar si procede la determinación del Hto<sub>LP</sub>.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo observacional realizado entre 2016-2022 en todos los líquidos pleurales con solicitud de Hto<sub>LP</sub> y recuento eritrocitario recibidos en el laboratorio del hospital.

Las determinaciones analíticas se analizaron en un Sysmex XN-1000 y el análisis de datos se realizó mediante Excel.

**Resultados:** Los resultados de los 435 líquidos pleurales analizados fueron:

Nº muestras	Recuento hemático (hematíes/ $\mu$ L)	Hto <sub>LP</sub> (%)
48	20-999	0-0,1
116	1.000-9.999	0-0,1
156	10.000-99.999	0-2,5
94	100.000-999.999	0-10,5
21	1.000.000-4.500.000	8,2-38,6

Teniendo en cuenta que para el diagnóstico de hemotórax el Hto<sub>LP</sub> debe ser >50% Hto<sub>S</sub> y que el nivel más bajo de hematocrito encontrado en nuestra población en sujetos vivos es un 10%, el Hto<sub>LP</sub> más bajo compatible con el diagnóstico de hemotórax debería ser de al menos un 5%. En todas las muestras estudiadas con <100.000 hematíes/ $\mu$ L no hay ningún Hto<sub>LP</sub> superior al 2,5%, todos son <5%, con lo que no hubiera sido necesario determinar el hematocrito en ninguna de esas muestras, lo cual coincide con la bibliografía.

Si se adoptara el punto de corte de 100.000 hematíes/ $\mu$ L para determinar el Hto<sub>LP</sub>, se hubieran podido evitar 320 (74%) de las 435 determinaciones realizadas. Así, tan solo el 26% de los Hto<sub>LP</sub> analizados procederían.

Para determinar la concentración de eritrocitos en líquido que mejor discrimina la sospecha de hemotórax en base a nuestros datos, se clasificaron estos según si la relación Hto<sub>LP</sub> era o no >50% Hto<sub>S</sub>. Se obtuvieron 17 líquidos con Hto<sub>LP</sub> >50% Hto<sub>S</sub> y 418 con una relación menor. El valor de recuento eritrocitario que mejor capacidad diagnóstica conseguía para sospecha de hemotórax era 1.272.300 hematíes/ $\mu$ L con un AUC de 99,94% (Sensibilidad 99,52% y Especificidad 100%). A su vez, ese valor de recuento de hematíes se correspondía con un Hto<sub>LP</sub> del 12,5%.

**Conclusiones:** Ante estos resultados, consideramos que no procede la determinación del Hto<sub>LP</sub> en muestras de líquido pleural con recuento de hematíes <100.000/ $\mu$ L.

Dado que, según los resultados obtenidos, el valor de recuento eritrocitario con mejor capacidad diagnóstica para sospecha de hemotórax es 1.272.300 hematíes/ $\mu$ L, se podría subir el cutoff para determinar o no el Hto<sub>LP</sub> de 100.000 a 1.000.000 hematíes/ $\mu$ L, reduciendo aún más el número de determinaciones de Hto<sub>LP</sub> innecesarias.

#### Bibliografía:

- Merino A, Marín JL. Citología y bioquímica de los líquidos biológicos. Ed Cont Lab Clin. 2016-2017;28:11w2- 35.
- orcel JM. ABC del líquido pleural. Semin de la Fund. Española de Reumatol. 2010;11(2):77-82.

#### 672

### DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC) MEDIANTE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN NUEVO ÍNDICE PREDICTOR ESTIMADO A PARTIR DE PARÁMETROS DEL ANALIZADOR SYSMEX-XN

D. Álvarez Nistal, L. Martínez González, M.E. Redín Sarasola, C. Lallave Hernández, M. Echeverría Urroz, N. López Barba.

Hospital Donostia, San Sebastián.

**Introducción:** La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es un trastorno clonal de la sangre que se sitúa en un espacio intermedio entre las neoplasias mieloproliferativas y los síndromes mielodisplásicos (NMP/SMD). Algunos de sus criterios diagnósticos son una monocitosis mantenida en sangre superior a  $1 \times 10^3/\mu$ L y al 10% durante un periodo superior a 5 meses, ausencia del cromosoma Philadelphia (BCR/ABL) y ciertas alteraciones citogenéticas e inmunofenotipo. Suele estar asociada a displasias en la serie granulocítica (neutrófilos hipogranulados y con segmentación y condensación de la cromatina anómalas). Generalmente se observa leucocitosis, junto con aumento de la cifra de eosinófilos y basófilos. También es habitual observar anemia y trombopenia.

**Objetivos:** La hipótesis de partida es que existen parámetros medidos por los analizadores de las cadenas Sysmex-XN para los cuales existen diferencias entre pacientes con monocitosis asociadas a LMMC y pacientes con monocitosis reactivas. Tomando esos parámetros, el objetivo de este estudio es establecer un punto de corte que permita discriminar con buen grado de sensibilidad y especificidad monocitosis reactivas y monocitosis asociadas a LMMC.

**Materiales y métodos:** Se han estudiado 100 pacientes con monocitosis superiores a  $1,5 \times 10^3/\mu$ L y al 15% en dos grupos: 50 pacientes con LMMC diagnosticada y 50 pacientes con monocitosis reactivas. Se han seleccionado los siguientes parámetros: leucocitos, hematíes, hemoglobina, linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas, NE-SSC, NE-FSC, NE-SFL, NE-WX, NE-WY, NE-WZ, MO-WX, MO-WY, MO-WZ y ratio Ne/Mo. Para cada parámetro, se ha utilizado el test U de Mann-Whitney para la comparación de las medias entre los dos grupos ( $p < 0.05$ ). A partir de los parámetros con diferencias significativas entre ambos grupos, se ha realizado una regresión logística multivariante. Finalmente, se han obtenido la curva ROC, el área bajo la curva (AUC) y el punto de corte.

**Resultados:** En pacientes con LMMC, el número de monocitos ha sido significativamente mayor, mientras que NE-SSC, MO-WZ y el ratio neutrófilos/monocitos han sido significativamente menores. En la regresión logística multivariante se ha obtenido la siguiente ecuación:

$$\text{Índice LMMC} = 38.66 + 2.88 \times \text{Mo} - 0.22 \times \text{NE-SSC} - 0.015 \times \text{MO-WZ} - 1.063 \times \text{Ne/Mo}$$

El análisis de curva ROC ha proporcionado un AUC de

0.96. Se ha obtenido punto de corte de -0.508, mediante el cual las muestras han sido clasificadas con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 88%.

**Conclusión:** Mediante este estudio, se ha obtenido un punto de corte que permite detectar con una especificidad y una sensibilidad aceptables los pacientes con LMMC. En todo caso, se trata de una metodología con posibilidad de ser replicada con ligeras variaciones, como tomando otros parámetros o seleccionando monocitos con otro punto de corte.

**Bibliografía:**

- Patnaik MM. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(1):97.

673

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO T GAMMA/DELTA

C. Requena Triguero, A.M. Vicent Castello, J.C. Restrepo Correa, M.V. Rivera Moreno, M. Galofré Giralt, L.D.C. Vicente Pérez, C. Gutierrez Fornes, M.T. Sans Mateu.

*Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.*

**Introducción:** Los síndromes linfoproliferativos T (SLPC-T) con expresión de receptor de célula T (TCR)  $\gamma/\delta$  representan sólo un 2-4% del total de los SLPC-T. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 reconoce 4 entidades de SLPC-T  $\gamma/\delta$  que incluyen: el linfoma de células T  $\gamma/\delta$  hepatoesplénico (LTGDHE), el linfoma de células T  $\gamma/\delta$  cutáneo primario (LTGDCP), el linfoma Intestinal de células T epiteliotrópico monomórfico (LTIEM) y la leucemia de linfocitos T grandes granulares (LLGG-T). El diagnóstico diferencial entre ellos es complejo y se requiere de estudio histopatológico. Sin embargo, el estudio inicial mediante citología, inmunofenotipo y biología molecular (reordenamiento TCR) nos permite definir la clonalidad y nos aproxima a una primera orientación diagnóstica.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de una paciente de 60 años sin antecedentes personales de interés, que en abril de 2022 acude a la consulta de reumatología por dolor en pólipo izquierdo sin ninguna otra sintomatología asociada. Se realizó una analítica de sangre con perfil reumático en la que destaca una discreta leucocitosis a expensas de linfocitos (linfocitos totales:  $7.23 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ). Desde la sección de hematimetría se realizó una extensión de sangre periférica a pesar de que el escatograma no evidenciaba ninguna alteración destacable, donde se observaron un 22% de linfocitos grandes granulares. Se decidió solicitar estudio inmunofenotípico para descartar patología linfoproliferativa, detectándose una población linfocitoide T CD4-/CD8- (29.8% de la celularidad total) con expresión de marcadores T (CD2+, CD5+ y CD7 + débil) así como expresión homogénea de los marcadores de citotoxicidad (CD56+, CD57+ heterogéneo, CD16+, CD94+, CD11c+, granzima+ y perforina+) y expresión de TCR  $\gamma/\delta$ . Dado el patrón, se amplió el estudio de reordenamiento del gen TCR para confirmar clonalidad, hallándose un pico en la región VJ de un tamaño de 210 pb que evidenciaba un reordenamiento clonal del gen TCR $\gamma$ . Con estos resultados, se derivó la paciente a la consulta de Hematología para seguimiento.

**Discusión:** Los síndromes linfoproliferativos T que expresan clonalmente el TCR  $\gamma/\delta$ , son entidades muy raras, difíciles de diagnosticar y que tienen un mal pronóstico en la mayoría de los casos. La combinación del cuadro clínico, la morfología, el inmunofenotipo y las técnicas moleculares es esencial para llegar a un diagnóstico. En nuestro caso, la paciente ha tenido un curso indolente desde su seguimiento por parte de Hematología en abril de 2022 hasta el día de hoy, no presenta ningún hallazgo radiológico y no precisa de tratamiento. Aunque esta evolución en combinación con los hallazgos analíticos sugiere una probable LLGG-T, se requieren más pruebas para confirmar el diagnóstico. La biopsia de médula ósea y los estudios genéticos adicionales pueden aportar información definitiva y guiar el manejo terapéutico.

674

### DIFERENCIACIÓN DE HbD Y HbG-PHILADELPHIA MEDIANTE LA CONCENTRACIÓN DE HbA DURANTE EL CRIBADO NEONATAL

D. Núñez Jurado, I. Rodríguez Martín, J.L. Rubio Prieto, S. Delgado Macías, A.I. Álvarez Ríos, C. Delgado Pecellín.

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

**Introducción:** El objetivo principal del programa de cribado neonatal (PCN) es la identificación temprana de recién nacidos afectados por algún trastorno para beneficiarse de un tratamiento temprano y así evitar problemas de salud que a veces son irreversibles. Aunque muchos PCN se enfocan principalmente en detectar e informar la enfermedad de células falciformes (ECF), también pueden detectar y/o informar la presencia presuntiva de otros trastornos de la hemoglobina (Hb).

**Objetivos:** Describir las discrepancias encontradas entre el método de cribado y las pruebas confirmatorias para la detección de portadores de HbD-Punjab.

**Material y Método:** Estudio descriptivo y retrospectivo del PCN de ECF realizado en Andalucía occidental y Ceuta entre noviembre de 2018 y diciembre de 2022. La detección de ECF se efectuó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con el analizador Variant-BioRad. Los recién nacidos con resultado positivo ratificado se derivaron al Laboratorio de Eritropatología para confirmarlos mediante HPLC G7, electroforesis capilar (EC) y electroforesis en gel de agarosa a pH alcalino y ácido cuando se consideró útil para el diagnóstico y el volumen sanguíneo remanente lo permitió.

**Resultados:** Durante el período de estudio, de los 143.870 recién nacidos vivos examinados para ECF, 18 mostraron un cromatograma en el sistema HPLC-Variant compatible con el patrón FAD. Sin embargo, sólo se confirmó la presencia de HbD-Punjab en seis casos. En los doce casos restantes, el cromatograma HPLC G7 mostró HbF, HbA<sub>0</sub> y un pico en la ventana HbD y en la EC se encontraron seis fracciones de Hb: HbF, HbA, HbA<sub>2</sub> y en las zonas de migración de HbS, HbC y Z1. La electroforesis en gel de agarosa a pH alcalino mostró tres bandas con las movilidades A, F y S, mientras que la electroforesis de Hb en gel de agarosa a pH ácido mostró dos bandas, A y S. El estudio molecular reveló una mutación en el gen  $\alpha 2$  que da lugar a la HbG-Philadelphia. En la siguiente tabla se representa la media de los porcentajes de los picos de HbD y

HbA de los 18 recién nacidos identificados como portadores de HbD y HbG- Philadelphia.

HbA (%)	HbD (%)	Ratio HbD/A (%)	Patrón EC
7,9	6,1	77,2	FAD-Punjab
31,4	5,0	15,3	FAG-Philadelphia

**Conclusión:** Aunque la Hb G-Philadelphia apareció en la misma zona que la HbD-Punjab en el sistema HPLC-Variant, este análisis destaca la importancia de la concentración de la variante para el diagnóstico: en casos de Hb D-Punjab verdadera, la variante representa alrededor del 77% de HbA, mientras que en los casos de HbG-Philadelphia, la fracción de HbD-Punjab es mucho menor, en torno al 15% de la HbA. Además, el caso de la HbG-Philadelphia es también paradigmático por el valor de utilizar diferentes técnicas para el diagnóstico de las hemoglobinopatías.

#### Bibliografía:

- Núñez-Jurado D. Neonatal Screening for Sickle Cell Disease in Western Andalusia: Results and Lessons Learnt after 3 Years of Implementation. Am J Perinatol. 2022. doi: 10.1055/s-0042-1759646.

## 675

### DISARTRIA Y DEBILIDAD DE MIEMBROS INFERIORES: NO SIEMPRE ES ICTUS

I.M. Pérez Lucendo, I. Granero Cremades, V. Escribano Hernández, B. Colino Galián.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** Los síntomas como **disartria y debilidad de miembros inferiores** (MSI) se relacionan con multitud de patologías. Resulta fundamental realizar un diagnóstico diferencial en el Servicio de Urgencias (SU) con el fin de instaurar un tratamiento precoz a estos pacientes para su máxima recuperación posible. El diagnóstico diferencial incluye hipoglucemia, ictus, migraña, encefalopatía hipertensiva, tumor en SNC, hemorragias cerebrales, principalmente.

El **Mieloma Múltiple** (MM) es un tipo de Gammapatía monoclonal(GM) que presenta daños orgánicos, consecuencia de la proliferación de células plasmáticas clonales, los más frecuentes son insuficiencia renal, anemia, cansancio, dolores óseos, osteoporosis, pérdida de peso. Sin embargo, un porcentaje muy reducido de pacientes presentan **síntomas infrecuentes** como confusión y disartria que pueden confundir al clínico y orientar la sospecha hacia patologías con mayor incidencia.

**Exposición:** Varón, 68 años, que acude al SU con sospecha de ictus. Presenta disartria, disminución del nivel de conciencia e hipostesia de MSI. Los antecedentes personales de interés son **dolor lumbar progresivo** de 6 meses de duración y **anemia** filiada hace 5 meses en otro hospital como pérdida digestiva tras objetivar mediante colonoscopia múltiples úlceras asociadas a AINES.

En exploración física destaca palidez mucocutánea, **disartria moderada**, pupilas puntiformes hiporreactivas, mínima asimetría facial, intenso dolor a movilización de MSI.

Al presentarse como sospecha de ictus se realiza analítica de urgencias (incluye hemograma, coagulación, bioquímica, gasometría venosa y sistemático de orina) y TC cerebral como prueba de imagen.

En analítica de urgencias destaca: **Hb 8,4g/dL**, trombocitopenia de 34.000(150.000-450.000/mm<sup>3</sup>), creatinina 1,86mg/dL (0,70-1,20), urea 60mg/dL (16,6-48,5), LDH 685U/L (135-225), PCR 2,87mg/dL (0-0,5), Calcio iónico 6,44mg/dL (4,6-5,3). Se amplía **ácido úrico** con valor de **17,6mg/dL** (3,4-7,0). En cuanto al TC cerebral se descarta ictus cerebral, se observan múltiples lesiones líticas compatibles con MM. Ante estos hallazgos analíticos y de imagen, se realiza frotis sanguíneo: se observan **hematíes con fenómeno de roeaux** sin anisocitosis y presencia de células plasmáticas <20%. Se considera como primera opción diagnóstica el Mieloma Múltiple e hipercalcemia secundaria por MM, se realiza interconsulta al Servicio de Hematología, solicitando estudio de diagnóstico de GM(proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas y cadenas ligeras, inmunofijación en suero e inmunofenotipo de sangre periférica).

Estudio analítico diagnóstico de GM: en proteinograma se observa un **pico de aspecto monoclonal en región Gamma 6,9g/dL**. IgA 4610mg/dL (100-300) con inmunoparesia, IFE suero IgA kappa, CLL 65,9 (0,26-1,65), cadena kappa libre en suero 316,8mg/L (3,2-19,5), cadena lambda libre 4,8mg/L (5,6-26,4). Inmunofenotipo en sangre periférica: 5% de células plasmáticas de la celularidad total con fenotipo: CD38+,CD19-,CD56-,CD20- compatible con células mielomatosas.

Al día siguiente del diagnóstico: MM-IgA-kappa ISS-3 (International Staging System), comienza el tratamiento de primera línea con esquema VCD (Bortezomib-Dexametasona-Ciclofosfamida).

**Discusión:** El papel del laboratorio clínico es fundamental en el despistaje de multitud de patologías, ya que permite orientar o descartar diagnósticos clínicos, con el fin de comenzar un tratamiento específico precoz.

En este caso, la información aportada por el Servicio de Análisis Clínicos, junto a la prueba de imagen, permite descartar el diagnóstico inicial y establecer el diagnóstico definitivo que no formaba parte del diagnóstico diferencial del ictus.

#### Bibliografía:

- Pellegrino M et al. 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish. Dr Jekyll and Mr. Hyde. Haematologica 2021. Volume 106(11):2799-2812.
- Dimopoulos MA et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. Volume 32, issue 3, 2021. DOI 10.1016
- Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. ISBN 978-84-18420-91-7. 2021

## 676

### DISFIBRINOGENEMIA: USO DEL FIBRINÓGENO DERIVADO Y FIBRINÓGENO DE CLAUSSE PARA SU DIAGNÓSTICO

E. Martínez-Gutiérrez, G. Verdú, R. Guerrero, J. Bedini, Á. Molina.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** La disfibrinogenemia congénita (DC), una enfermedad rara de la coagulación de clínica variable, está

causada por alteraciones cuantitativas (tipo I) y cualitativas (tipo II) del fibrinógeno. Se estima una prevalencia de 15 casos por cada 100.000 personas, aunque los datos sugieren que la incidencia real podría ser mucho mayor ya que los pacientes no muestran valores alterados del tiempo de protrombina (TP) ni del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Las pruebas de laboratorio que orientan el diagnóstico final de la DC son el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de reptilasa (TR).

**Descripción del caso:** Caso 1: Mujer de 64 años derivada de otro centro para valoración por hematología previa operación de genu valgo por antecedentes familiares de disfibrinogenemia. En el caso 1 se decidió realizar la operación con profilaxis con fibrinógeno y heparina de bajo peso molecular (HBPM) debido a la clínica de la enfermedad.

Caso 2: Hombre de 23 años que acude a urgencias por sensación de cuerpo extraño en la garganta. Antecedentes médicos en 2016 de alteración vascular en pie derecho que se asoció con exposición al frío. En la consulta actual se cursa analítica y las bajas concentraciones de fibrinógeno llevaron al clínico a realizar interconsulta a hemostasia.

A continuación se muestran los resultados de las pruebas de coagulación de ambos pacientes:

Prueba	TP 9,9 – 13,6 (s)	TTPa 23,5 – 32,5 (s)	FDer 1,5 – 4,5 (g/L)	FClauss 1,5 – 4,5 (g/L)	TT 14 – 21 (s)	TR 16 – 22 (s)
Caso 1	13,1	27,1	3	Indetectable	↑ 30	↑ 40,3
Caso 2	13,4	24,9	↓ <1,6	↓ 0,7	↑ 29,6	↑ 25,7

En ambos casos, tiempos elevados en el tiempo de trombina y tiempo de reptilasa confirmaron alteraciones en el fibrinógeno.

**Discusión:** En el caso 1, según el método empleado para la medida del fibrinógeno en plasma, fibrinógeno derivado del TP (FDer) o fibrinógeno de Clauss (FClauss), se obtuvieron valores discrepantes. Estas discrepancias fueron las que orientaron el diagnóstico hacia una DC tipo II. En el caso 2, tras los resultados de las pruebas de coagulación y la ausencia de afectación hepática se orientó el diagnóstico a una DC tipo I.

Los resultados obtenidos sugieren que el uso exclusivo del FDer para informar concentraciones de fibrinógeno hace que casos de DC tipo II se escapen al diagnóstico del clínico. Por otro lado, se plantea el uso del ratio FDer/FClauss para detectar pacientes con alteraciones en el fibrinógeno y poder orientar al clínico en el diagnóstico de trastornos en la coagulación de causa desconocida.

#### Bibliografía:

1. Shapiro SE. Diagnosis and Management of Dysfibrinogenemia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2018;16:602-5.
2. Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thrombosis Research* 2010;126:e428-e433.

#### 677

### EFECTO DE LA HEPARINA SOBRE EL TIEMPO DE PROTROMBINA

A. Molina Borrás, A. Fabregat Bolufer, A. Merino González, A. Prado Rueda, R. Kaur, J. Moreno Roig, A. Llanos Ruiz, J.L. Bedini Chesa.

*Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

**Introducción:** El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada son las pruebas de coagulación básica más frecuentemente solicitadas al laboratorio. Las indicaciones más habituales incluyen el control del tratamiento anticoagulante oral o intravenoso, el cribado preoperatorio y el estudio de la diátesis hemorrágica congénita o adquirida. La presencia de heparina en muestras extraídas de vías heparinizadas puede proporcionar resultados falsamente alargados que ocasionen estudios adicionales innecesarios y demoras en las intervenciones de los pacientes.

El objetivo de este estudio es valorar el efecto de la presencia de heparina sobre el TP realizado con 2 reactivos diferentes: Thromborel (tromboplastina extraída de tejido) e Innovin (tromboplastina recombinante).

**Material y métodos:** Se analizaron 50 muestras de plasma obtenidas en tubos de citrato sódico de 3,8%. Cada una de las muestras se separó en 2 alícuotas diferentes, a una de las alícuotas se le añadió 5 µL de suero fisiológico (control) y a la otra alícuota se le añadió 5 µL de diferentes concentraciones de heparina sódica. Las concentraciones finales de heparina en cada una de las muestras incluyeron un rango entre 0,1-5 U/L. De cada alícuota se realizó un TP con el reactivo Thromborel (Siemens) y con el reactivo Innovin (Siemens). Estos ensayos se realizaron en el analizador Sysmex CN-6000 (Sysmex).

De cada muestra se calculó, para ambos reactivos, la diferencia del TP en segundos entre la alícuota que contenía

Reactivo	Concentraciones de Heparina (U/L)											
	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	
TP Thromborel	0,0	0,0	0,1	0,2	0,5	0,8	1,0	1,4	1,7	1,9	2,4	
TP Innovin	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	
Reactivo	Concentraciones de Heparina (U/L)											
	1,2	1,4	1,6	1,8	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	
TP Thromborel	2,8	3,5	4,2	4,8	5,6	6,7	7,6	9,3	10,7	12,8	13,8	
TP Innovin	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	1,2	1,5	1,9	2,0	2,2	2,5	

(Comunicación 677)

heparina respecto a la alícuota control con suero fisiológico.

**Resultados:** Thromborel mostró unas diferencias respecto a la alícuota de control que variaron desde los 0,13 segundos en la muestra de 0,1 U/L hasta unos 13,8 segundos de diferencia en las muestras con 5 U/L de heparina. A partir de 0,6 U/L se observaron diferencias superiores a 1 segundo. Innovin mostró una diferencia máxima de 2,5 segundos en las muestras que contenían 5 U/L de heparina, observándose diferencias superiores a 1 segundo en las muestras con una concentración de heparina igual o superior a 2,5 U/L.

Las diferencias en segundos para cada concentración de Heparina respecto a la alícuota de control se detallan a continuación:

**Conclusión:** Thromborel mostró una sensibilidad a la presencia de heparina entre 5-6 veces mayor respecto a Innovin, proporcionando resultados de TP falsamente alargados incluso en bajas concentraciones. Sin embargo, Innovin se vio muy poco afectado por la presencia de este anticoagulante, aportando resultados más fiables. Además, el uso combinado de ambos reactivos podría ser de utilidad para detectar la presencia de heparina en aquellos resultados que muestren discrepancias entre ambos TP.

#### Bibliografía:

- Arellano E, Merino A. Hemostasia práctica en el laboratorio clínico. Monografía de la comisión de biología hematológica de la SEQC<sup>ML</sup>. ISBN: 978-84-89975-54-5.
- Alban S, Lühn S. Prothrombin time for detection of contaminated heparins. *New England Journal of Medicine* 2008;359:2732-2734.
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. In *Mayo Clinic Proceedings* 2007;82:864-873. Elsevier.

678

## ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE UN MÉTODO HEMATIMÉTRICO Y UNO DE MICROSCOPIA AUTOMATIZADA PARA EL CONTAJE DE GRANULOCITOS INMADUROS Y ERITROBLASTOS EN SANGRE TOTAL

R. Muñoz Díaz, C. Pizarro Sánchez, P. Noé Quiroz.

Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona.

**Introducción:** Las tecnologías actuales de los analizadores de hematimetría pueden informar nuevos parámetros y alarmas como el recuento de granulocitos inmaduros (%IG) y de eritroblastos (%NRBC) en sangre periférica. En algunos casos, la presencia de estas alarmas supone la realización de un frotis de sangre para la comprobación y el conteo de estos elementos. La mejora en el rendimiento de los análisis automatizados reduciría

el número de frotis, especialmente en el seguimiento de pacientes con patología conocida, y optimizaría el uso de estos analizadores.

**Objetivos:** Con este estudio nos planteamos evaluar la utilidad de la alarma "IG present" para la detección no cuantitativa de %IG y la intercambiabilidad de resultados en el recuento porcentual de IG y de eritroblastos entre un analizador de hematimetría y un método de microscopía automatizada.

**Material y métodos:** Las muestras de pacientes de sangre total EDTA fueron elegidas utilizando como criterio de selección que presentasen la alarma "IG present", o un recuento porcentual de eritroblastos superior a 0, tras el análisis hematimétrico en los Sysmex XN-1000®. El %IG del analizador incluye metamielocitos, mielocitos y promielocitos. Se comparó el %IG y eritroblastos del analizador con el de microscopía automatizada de CellaVision®DM96, revisado por dos observadores (en caso de discrepancia, se calculó la media). La intercambiabilidad se evaluó mediante análisis de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok, previa comprobación de correlación con el coeficiente Rho de Spearman. Se empleó el paquete estadístico MedCalc®v20.118.

**Resultados:** Ver tabla.

La alarma "IG present" fue evaluada en 65 muestras de pacientes y detectó desviación a la izquierda en todos los casos. En 4 muestras sólo había presencia de neutrófilos en banda. Para el %IG, la correlación no es buena, y no se realiza la regresión lineal (Tabla 1). El analizador Sysmex tiende a dar valores más elevados que los observados en CellaVision (Media %IG: Sysmex=13,78; CellaVision=8,58).

En el caso de %NRBC, la correlación es buena en un rango de 1 a 235 eritroblastos/100 leucocitos. No existe un error sistemático proporcional, pero sí un pequeño error sistemático constante (Tabla 1). Los valores medidos por Sysmex son ligeramente más bajos que los observados mediante CellaVision. El sesgo entre ambos métodos predicho a diferentes niveles (1,5,10,40) es menor de 1 (valor absoluto) en todos los casos.

**Conclusiones:** La alarma "IG present" del equipo Sysmex XN-1000 se puede utilizar para informar sobre la presencia de desviación a la izquierda, incluidos algunos casos con bandas como único elemento inmaduro. Sin embargo, no existe intercambiabilidad de resultados en el recuento cuantitativo entre el analizador y CellaVision. Los resultados del recuento de %NRBC de los equipos Sysmex XN-1000 y CellaVision tienen buena correlación, aunque Sysmex XN-1000 tiende a dar resultados algo inferiores. Esta diferencia no es clínicamente relevante, por lo que el recuento de Sysmex XN-1000 podría sustituir al de CellaVision.

#### Bibliografía:

- CLSI. Measurement Procedure Comparison And Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline. 3ª ed. CLSI guideline EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.

Parámetro	C. de correlación Rho de Spearman (p-valor; IC95%)	Ecuación recta de regresión Passing-Bablok (IC95%)	Intercept A (IC95%)	Slope B (IC95%)
%IG	0,440 (p=0,0002;0,220-0,618)	-	-	-
%NRBC	0,923 (p<0,0001;0,865-0,957)	y = -0,728321+1,014160x	-0,728321 (-1,1833-0,05500)	1,014160 (0,8225-1,0819)

Tabla 1. (Comunicación 678)

679

### ESTUDIO SOBRE LA CAPACIDAD DEL EQUIPO DXH900 PARA ORIENTAR EL LINAJE DE UNA LEUCEMIA AGUDA AL DEBUT EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

M. Pascual Lorén, A.I. Quintero García, A. Sanz Ruperez, A. De La Cruz Benito, A. Galán Codesal, E. Antón Martín, A.C. Atúncar Human, M.J. Gonzalez Gomez.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

**Introducción:** En pacientes con debut de leucemia aguda (LA), es necesario conocer el linaje (linfoide frente a mieloide) para el diagnóstico y tratamiento. Esto se lleva a cabo mediante estudios de citometría de flujo (CMF) tras una orientación citomorfológica. Estas técnicas requieren alta capacitación y experiencia del observador, no estando disponibles en todos los centros de forma rápida. Por ello, sería útil disponer de herramientas adicionales que ayuden a discernir el linaje precozmente para guiar el manejo inicial.

**Objetivos:** Evaluar el potencial del analizador hematimétrico DXH900 para predecir el linaje de una LA al debut en base a parámetros numéricos y alarmas de sospecha generadas.

**Material y métodos:** Retrospectivamente se recogieron casos de debut de LA en pacientes pediátricos de los 2 últimos años, analizándose en muestras de sangre periférica los parámetros hematimétricos (hemoglobina, leucocitos, diferencial leucocitario y plaquetas), alarmas de sospecha generadas por el sistema (*linfocitos variantes*, *blastos en linfocitos*, *blastos en neutrófilos*, *granulocitos inmaduros*, *desviación a la izquierda* y *blastos en monocitos*) y CMF (considerada como gold standard para definir el linaje leucémico). Los hemogramas se realizaron con el analizador DXH900 (Beckman Coulter), el cual combina dos principios de funcionamiento: la impedancia digital y la tecnología VCS (célula de flujo). Mediante el uso de algoritmos internos, el analizador optimiza los resultados, clasifica las poblaciones de células con precisión y genera las alarmas de sospecha.

El análisis de los datos se realizó con el programa *R Commander*. Los test estadísticos utilizados fueron la Prueba U de Mann-Whitney y el Test de Fisher.

**Resultados:** Se obtuvieron datos de 35 pacientes con debut leucémico, 13 niñas y 22 niños con una mediana de edad de 6 años. De ellos, 26 fueron diagnosticados de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 9 de leucemia mieloblástica aguda (LMA).

En la tabla 1, se presentan las medianas de los distintos parámetros hematimétricos analizados. No se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) de estos valores en función del linaje leucémico.

Tabla 1.

	LLA	LMA
Leucocitos	10,05	9,3
Hemoglobina	7,6	8,1
Plaquetas	58,5	72
Neutrófilos %	15,5	3,85
Linfocitos %	79,15	60,45
Monocitos %	2,3	9,2
Eosinófilos %	0,3	1,1
Basófilos %	0,15	0,05

Se vio una relación estadísticamente significativa entre la aparición de las alarmas: *granulocitos inmaduros* ( $p=0,006$ ), *desviación a la izquierda* ( $p=0,02$ ) y *blastos en monocitos* ( $p=0,002$ ) y la leucemia de linaje mieloide. Los valores de sensibilidad, especificidad y predictivos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2.

Alarma	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %	Sensibilidad %	Especificidad %
Granulocitos inmaduros	71,4	85,7	55,6	92,3
Desviación a la izquierda	66,6	82,75	44,4	92,3
Blastos en monocitos	83,3	86,2	55,5	96,2

La alarma *linfocitos variantes* mostró una fuerte asociación con el linaje linfoide, sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,055$ ).

**Conclusión:** El DXH900 aporta cierta información objetiva en casos de debut leucémico de forma diferencial según el linaje, que puede ser de utilidad para orientar el diagnóstico precozmente cuando no haya disponibilidad inmediata de un estudio morfológico por personal especializado o de CMF.

#### Bibliografía:

- Guerrero E; Peñafiel E.C; Sempértegui P. Características del primer hemograma, al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, en los niños del instituto del cáncer solca-cuenca. Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca.34 (3). 2016. 63-68

680

### ESTUDIO SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS MAGNITUDES HEMATOLÓGICAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO PROCESADAS EN EL ANALIZADOR DXH900 DE BECKMAN COULTER

J. Rodríguez Domínguez, L. Ortega Farre, S. Torres Romero, A. Leis-Sestay, A. Martínez Iribarren, C. Morales-Indiano, L. Jiménez-Añón.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** El hemograma es una de las pruebas diagnósticas de laboratorio solicitadas con mayor frecuencia. La estabilidad de sus magnitudes está estrechamente relacionada con el tiempo y la temperatura de las muestras hasta su procesamiento. Los estudios publicados no son concluyentes sobre hasta cuando permanecen estables. Por ello, es necesario conocer la estabilidad de las diferentes magnitudes del hemograma para su aceptación o rechazo.

**Objetivo:** Estudiar la estabilidad de las magnitudes hematológicas siguiendo las recomendaciones del "International Council for Standardization in Haematology".

**Materiales y métodos:** Se seleccionaron 50 muestras de sangre total (EDTAK3) de pacientes hospitalizados. Las muestras se procesaron por el analizador DxH900 (Beckman Coulter®), obteniendo los resultados de las magnitudes obtenidas de forma directa en el hemograma, en los tiempos: basal (0h), 2h, 4h, 8h, 12h, 24h, 36h, 48h y 72h de la extracción. Las muestras se conservaron a temperatura ambiente (TA) durante todo el estudio.

Se calculó la media de la diferencia porcentual (%DP)



entre los diferentes tiempos y el basal para cada magnitud:  
 $\%DP = [(Concentración(Xh) - Concentración(0h)) / Concentración(0h) * 100]$

Se calculó el valor de referencia del cambio(VRC):

$VRC = 1.65 * CVi / 2$ , siendo CVi el coeficiente de variación intraindividual.

Se consideró una pérdida de estabilidad un  $\%DP > VRC$  de la magnitud estudiada (confianza estadística del 95%).

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1. La mayoría de magnitudes incrementan sus valores con el tiempo, a excepción de leucocitos, monocitos y hemoglobina que los disminuyen. Los leucocitos, eritrocitos, hemoglobina y plaquetas permanecieron estables durante todo el estudio (72h). El volumen corpuscular medio (VCM) mostró una estabilidad muy corta (2h). La estabilidad de los basófilos no fue valorable debido al bajo porcentaje presente en las muestras estudiadas.

**Conclusiones:** Las magnitudes que componen el hemograma permanecen estables a temperatura ambiente hasta las 12 de la extracción, pudiéndose informar sus resultados a excepción del VCM. La rápida pérdida de la estabilidad del VCM podría ser debido al criterio de rechazo utilizado, ya que el VCM muestra un CVi muy bajo, siendo necesario otros estudios para poder confirmar su estabilidad.

#### Bibliografía:

- International Council for Standardization in Haematology, Writing Group, Briggs C, Culp N, et al. ICSH guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(6):613-627. doi:10.1111/ijlh.12201
- M.J. Alsina, et al. Definición del límite de estabilidad de las magnitudes en las muestras biológicas. *Química Clínica* 2006; 25 (2) 81-85.

## 681

### EVALUACIÓN DE DOS NUEVOS PARÁMETROS PARA EL RECuento DE LINFOCITOS ATÍPICOS

J. Tortosa Carreres, M. Piqueras Rodríguez, R. Andreu Escrivà, A. Martínez Cerezueta, V. Tadeo Garisto, L. García Ruiz, M. Villagrasa Cantón, R. Alonso Díaz.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción:** Los nuevos avances en citometría han permitido el desarrollo en el autoanalizador XN-Series (SYSMEX®, Kobe, Japón) de dos parámetros capaces de cuantificar los linfocitos reactivos (LR) y células plasmáticas (CP) en sangre periférica (SP). RE-LYMP mide recuento de LR y se corresponde con todos los linfocitos con una fluorescencia superior a la normal. Paralelamente, AS-Lymp cuantifica las CP mostrando la población linfocitaria con señales de fluorescencia más altas. Ambos se expresan como valor absoluto y porcentaje (1).

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de estos parámetros expresados en porcentaje para su posible implementación rutinaria en los laboratorios clínicos.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron muestras de sangre en tubo de EDTA tripotásico atendiendo a un único criterio de inclusión: escatograma con elevación en zona de linfocitos sugerente de presencia de LR. Se realizó el recuento diferencial manual (RDM) incluyéndose el de LR y CP siguiendo las recomendaciones del International Council for Standardization in Haematology (2) (ICSH). Ello fue considerado como método Gold-Standard. El RDM se realizó mediante la visualización de extensiones de SP teñidas con May-Grünwald Giemsa en el microscopio ECLIPSE-Ci (Nikon®, Tokio, Japón). El recuento diferencial automatizado de serie blanca y de RE-Lymp y AS-Lymp se realizó con el XN-1000. La normalidad de las variables se analizó

Magnitud	Valor medio 0h	%DP									Estabilidad(TA)
		2h	4h	8h	12h	24h	36h	48h	72h	VRC	
Leucocitos(x10 <sup>9</sup> /L)	7,79	-2,33	-2,31	-2,73	-2,89	-2,93	-3,94	-4,50	-5,08	8,91	72h
Neutrófilos(%)	64,71	0,24	0,14	-0,32	0,21	3,02	5,61	10,34	19,37	11,55	48h
Linfocitos(%)	22,00	0,75	2,58	6,98	6,47	3,23	-2,01	-7,82	-19,09	8,91	48h
Monocitos(%)	9,48	-0,11	0,10	-0,38	-3,51	-15,76	-24,52	-38,77	-60,63	10,97	12h
Eosinófilos(%)	3,07	11,59	3,92	4,06	3,62	12,40	26,87	16,26	56,56	12,38	12h
Basófilos(%)	0,73	-11,55	-4,89	80,19	50,73	36,45	13,88	10,36	9,17	10,23	0h
ERIT(x10 <sup>12</sup> /L)	3,59	0,00	-1,64	0,95	-0,28	-0,38	-0,68	-0,70	-1,20	2,14	72h
HB(g/dL)	10,91	0,28	0,22	0,61	-0,05	0,04	-0,52	-0,51	-0,99	2,23	72h
HCT(%)	32,17	1,07	1,65	2,75	2,09	4,65	7,12	10,36	13,05	2,31	4h
VCM(fL)	89,81	1,07	1,26	1,78	2,37	5,03	7,83	11,14	14,42	0,66	0h
HCM(pg)	30,50	0,25	-0,13	-0,36	0,23	0,37	0,08	0,14	0,21	0,66	72h
CHCM(g/dL)	33,94	-0,80	-1,32	-2,08	-2,07	-4,39	-7,07	-9,83	-12,37	0,825	2h
ADE(%)	15,78	0,16	0,37	1,58	2,26	6,61	10,82	14,31	14,37	2,89	12h
PLQ(x10 <sup>9</sup> /L)	248,94	0,95	1,70	1,44	2,22	2,35	2,20	1,80	2,15	6,27	72h
VPM(fL)	8,57	1,89	2,43	2,35	2,55	3,80	4,31	6,37	9,50	1,90	2h

Tabla 1. Valor medio a 0h, %DP, VRC y estabilidad para cada magnitud hematológica. (Comunicación 680)

mediante test de Shapiro-Wilk. Se determinó la diferencia media (DM) y límites de concordancia (LC) entre ambos porcentajes de LR, CP y neutrófilos mediante el análisis de Bland-Altman. Con objeto de determinar la sensibilidad (S) de los parámetros evaluados, se categorizaron los recuentos de LA y CP en las variables discretas: Presencia/Ausencia. Finalmente, se compararon los recuentos de LA mediante el test de Wilcoxon. El análisis estadístico se realizó mediante RStudio (Versión 4.2.2).

**Resultados:** Se analizaron un total de 53 muestras. Ninguna de las variables analizadas mantuvo una distribución normal ( $p < 0,0001$ ). La DM y LC de RE-Lymp fue muy superior a los neutrófilos: 6,05 (LC: -15,34-27,44) y 3,89 (LC: -6,44-14,22) respectivamente. Por otro lado, AS-Lymp, mostró unos valores aceptables: 0,11 (LC: -2,66-2,9). Sin embargo, la S de RE-Lymp fue de fue de 66%; mientras que la de AS-Lymp del 50%. Los porcentajes de LR ofrecidos por RE-Lymp fueron significativamente inferiores a los del RDM en la misma muestra ( $W=1046,5$ ;  $p < 0,0001$ ). Las medianas, junto con los percentiles 25 y 75 fueron de 2,9 (0-7,2) para RE-Lymph y 7 (4-15) para el RDM.

**Conclusión:** En vista de los resultados obtenidos, no se recomienda el uso de estos parámetros como screening para la realización de frotis de SP. El hecho de que la DM de los LR sea superior a la de los neutrófilos con una proporción en SP habitualmente menor, refleja la baja capacidad de esta técnica para su recuento. Los buenos resultados obtenidos por AS-Lymp en el análisis de Bland-Altman se deben a la escasa presencia de CP en SP, que no ofrecen posibilidad de fluctuación.

#### Bibliografía:

- RE-Lymp/AS-Lymp. <https://www.sysmex.es/academia/centro-de-conocimiento/parametros-de-sysmex/re-lymp/as-lymp.html>
- Palmer L, ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features, *Int J Lab Hematol*, 37-3, 2015, 287-303.

682

### EVALUACIÓN DE LA INTERFERENCIA DEL ANTICUERPO MONOCLONAL ISATUXIMAB EN LA ELECTROFORESIS CAPILAR, INMUNOFIJACIÓN Y RATIO DE HEVYLITE EN PACIENTES CON PROTEÍNA MONOCLONAL

L. Medina Gonzalez<sup>1</sup>, M.A. Pico Picos<sup>1</sup>, R.M. Suárez Díaz<sup>1</sup>, G. González De La Fuente<sup>1</sup>, A. Díaz<sup>2</sup>, N. Barbosa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristobal de La Laguna, Tenerife; <sup>2</sup>The Binding Site Group, Madrid.

**Introducción:** La introducción de anticuerpos monoclonales (AcMo) de tipo IgGκ, como isatuximab, en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) puede generar dificultades en la evaluación de la proteína monoclonal (PM) por los métodos clásicos de electroforesis (SPE) e inmunofijación (IFE), afectando incluso a los criterios de respuesta clínica. Hevylite® es un inmunoensayo que cuantifica los diferentes pares de cadena pesada/ligera (HLC): IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ.

**Objetivo:** Evaluar si la adición de isatuximab a suero policlonal y de pacientes con PM no tratados con AcMos

produce alteración en la SPE, IFE y Hevylite.

**Metodología:** Desde la Unidad de Proteínas se seleccionaron las siguientes muestras: un suero policlonal, un paciente con MM IgG-Kappa en respuesta completa, un paciente con PM IgG-Kappa medible y 5 pacientes con PM no IgG-kappa. En todos los casos se realizó el SPE (*capillarys*, *Sebia*®) y el par IgGκ/IgGλ (*Hevylite*®) antes y después de añadir distintas concentraciones de Isatuximab (1, 0.8, 0.6, 0.4 y 0.2 ug/uL). La IFE (*hydrasys*, *Sebia*®) se realizó antes de la adición de Isatuximab (comprobando la ausencia de PM IgG-Kappa en la zona donde migra el isatuximab), y posteriormente de la adición, en el caso de no observarse la interferencia por SPE.

**Resultados:** En el caso de suero policlonal se observó que la dosis más alta de isatuximab aumenta ligeramente la concentración del par IgGκ, pero mantiene la ratio (HLCr) en valores de normalidad (0,98 – 2,75). Sin embargo, la adición de isatuximab provoca la aparición de un pico mediante SPE que disminuye de manera dosis-dependiente, siendo solo negativo por SPE e IFE a la concentración de 0.2 μg/μl. Tanto en el paciente en remisión completa (RC) de tipo IgGκ, como en el paciente con PM medible de tipo IgGκ, la adición de isatuximab no aumenta la concentración del par IgGκ y por tanto no afecta a la HLCr. Sin embargo, aparece un PM en el SPE que disminuye de manera dosis-dependiente y no desaparece en ninguna de las concentraciones estudiadas. Finalmente, en las muestras de suero de pacientes con PM de tipo no IgGκ, aumenta de media un 9.65% la concentración del par IgGκ con isatuximab 1 μg/μl, mientras que suplementar esos mismos sueros con la concentración plasmática máxima alcanzada en el ensayo clínico ICARIA (isatuximab 0.6 μg/μl), supone un aumento del par IgGκ del 1.28%. Cabe destacar, que en todos los casos la HLCr se mantuvo en valores de normalidad.

**Conclusiones:** La adición de isatuximab aumenta la concentración del par IgGκ Hevylite de manera dosis-dependiente, sin embargo, el HLCr se mantiene en rango normal en todas las muestras estudiadas. Como ya se ha observado en otros estudios (1), el isatuximab produce falsos positivos en la SPE e inmunofijación lo que puede generar dificultades en la valoración de la respuesta al tratamiento del MM, por lo que desde el laboratorio se debe aumentar los esfuerzos para detectar estos falsos positivos. A falta de estudios más amplios, el HLCr del Hevylite podría ser una herramienta para la valoración de esta interferencia.

#### Bibliografía:

1. Murata K. Treatment of multiple myeloma with monoclonal antibodies and the dilemma of false positive M-spikes in peripheral blood. *Clin Biochem* 2018 Jan; 51:66-71.jj.

683

### EVALUACIÓN DE RESULTADOS DEL RECuento DIFERENCIAL LEUCOCITARIO CON EL SYSMEX-XN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

P. Noe Quiroz<sup>1</sup>, R. Muñoz Díaz<sup>2</sup>, C. Pizarro Sánchez<sup>2</sup>, M. Canal Aranda<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona; <sup>2</sup>Laboratori de Referència de Catalunya, Prat de Llobregat., Barcelona.

**Introducción:** Los analizadores de hematimetría

presentan algunas limitaciones en el conteo y diferenciación de células atípicas en diferentes patologías hematológicas, como la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). Cuando existe sospecha de baja fiabilidad del recuento celular, estos generan alarmas específicas que suponen la realización de frotis sanguíneo para verificar dicho conteo al microscopio.

Un recuento hematimétrico exacto en estos casos podría disminuir el número de frotis de sangre, optimizando el uso de estos analizadores automáticos.

**Objetivos:** Verificar la adecuación de las alarmas del analizador Sysmex-XN como criterio para anular el recuento diferencial leucocitario (RDL) automático y sustituirlo por el realizado al microscopio en pacientes con LLC diagnosticada.

**Material y métodos:** Se determinaron los hemogramas de pacientes con LLC ya diagnosticada (confirmada mediante inmunofenotipo) con alarma "WBC Abn Scattergram" (sospecha de recuento no fiable) en el analizador Sysmex-XN. Se comparó el % de linfocitos, neutrófilos y monocitos con el observado mediante el sistema de microscopía automatizada CellaVisionDM96, contando las Sombras de Gumprecht (método de referencia). No se realizó el análisis para el % eosinófilos y % basófilos al considerarse su cantidad despreciable.

El análisis se realizó mediante regresión lineal de Passing-Bablok, análisis de las diferencias de Bland Altman, previa comprobación de correlación con el coeficiente Rho de Spearman. Para ello se empleó el paquete estadístico MedCalc v20.305.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 44 muestras. El coeficiente Rho de Spearman y su IC95% no son >0.975 en ningún caso. Por tanto, los resultados no son intercambiables, aunque en el caso del %neutrófilos se aproxima a este límite.

Por tanto, las rectas de regresión no serían válidas, aunque nos sirven para comprobar que existe error sistemático constante y proporcional en el %linfocitos y %monocitos, que van en sentidos opuestos, y verificado por el Bland-Altman. En ambos análisis no se observa ninguno de los dos tipos errores en el %neutrófilos (Tabla 1).

Parámetro	Rho de Spearman (p-valor; IC95%)	Passing-Bablok Recta de regresión (IC95%)	Bland-Altman	
			Diferencia absoluta (IC95%)	Diferencia relativa (IC95%)
%Linfocitos	0.868 (0.769-0.926)	$y = -20.890(-35.774 \text{ a } 11.575) + 1.181(1.075 \text{ a } 1.347)x$	-7.19(-10.12 a -4.27)	-12.07(-18.86 a -5.28)
%Neutrófilos	0.941 (0.893-0.967)	$y = 1.1636(0.345 \text{ a } 2.334) + 0.973(0.858 \text{ a } 1.087)x$	0.08(-1.15 a 1.30)	5.12(-5.42 a 15.65)
%Monocitos	0.416 (0.136-0.635)	$y = 0.350(7.500 \text{ a } 1.950) + 3.600(2.433 \text{ a } 11.000)$	6.97(4.33 a 9.60)	75.78(60.50 a 82.05)

Tabla 1. (Comunicación 683)

**Conclusiones:** Los dos métodos no son intercambiables. La alarma "WBC Abn Scattergram" en pacientes con LLC es adecuada como aviso para anular el RDL del analizador Sysmex-XN. El análisis sugiere que Sysmex-XN confunde linfocitos y monocitos, tendiendo a sobreestimar los últimos.

#### Bibliografía:

- CLSI. 'Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition'. CLSI document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute ; 2013
- Eichhorst, B., et al .Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*,

32(1), 23–33.

- S. Woessner. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5a Ed. 2006. (pág 542-566).

#### 684

### EVALUACIÓN DEL ANALIZADOR DE IMÁGENES MINDRAY MC80 EN LA REVISIÓN DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS Y NO HEMATOLÓGICAS

A. Merino, J. Laguna, M. Rodríguez-García, A. Molina, F. Bascón, A. Casanova, J.L. Bedini.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** Mindray MC80 (MC80) es un nuevo sistema automatizado para la adquisición de imágenes digitales de células sanguíneas y su preclasificación para la validación por el especialista. En el presente trabajo se estudia su rendimiento cuando se usa en la evaluación del frotis de sangre periférica (SP) en muestras anormales.

**Objetivos:** Valorar la utilidad del MC80 en la revisión del frotis de SP en muestras anormales de pacientes con enfermedades hematológicas y no hematológicas.

**Material y Métodos:** Se analizaron 270 muestras de pacientes con: leucemia aguda (LA: 118), síndrome mielodisplásico o neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP: 33), neoplasias linfoides (NL: 51), neoplasia de células plasmáticas (14), infecciones (49) y plaquetopenia no explicada (5). Los parámetros hematológicos básicos se determinaron mediante el analizador Mindray BC-6800Plus. Se compararon los valores del recuento diferencial obtenido mediante el analizador Mindray MC80 (preclasificación) con los de la postclasificación por el especialista. Se calcularon los valores medios y la desviación estándar para cada tipo celular (blastos, linfocitos anormales, plasmáticas o CP, granulocitos inmaduros o GI y eritroblastos). Para el estudio

estadístico se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson's y de concordancia de Lin. Además, se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y tasas de falsos positivos (FP) y negativos (FN) para la detección de blastos, linfocitos anormales, CP y eritroblastos.

**Resultados:** Las muestras de pacientes con LA mostraron porcentajes de blastos pre- y postclasificación similares (48,1±27,3% y 49,0±27,4%, respectivamente), con una elevada correlación y concordancia ( $r = 0,991$ ; IC95%: 0,987-0,994 y  $r_c = 0,990$ ; IC95%:0,986-0,993). La sensibilidad para la detección de blastos fue de 0.984. Ninguno de los frotis que contenían células blásticas fue preclasificado como negativo para blastos por el MC80.

En los SMD/NMP e infecciones se observó una elevada correlación y concordancia entre la preclasificación de GI (metamielocitos, mielocitos y promielocitos) con respecto a

la postclasificación por el especialista ( $r$  y  $r_c = 0,940$ ; IC95%: 0,877-0,969 y 0,882-0,969, respectivamente en SMD/NMP; y  $r = 0,921$ ; IC95%: 0,857-0,956 y  $r_c = 0,914$ ; IC95%: 0,851-0,951 en infecciones). La detección de eritroblastos mediante el MC80 presentó una sensibilidad de 1, especificidad de 0,890 y VPP de 0,776.

Se detectaron linfocitos anormales en la preclasificación en 15 de 50 (30%) frotis de pacientes con NL. La sensibilidad para linfocitos anormales y plasmáticas fue baja (0,300 y 0,286, respectivamente). Sin embargo, los VPP fueron elevados (0,938 y 1), así como la especificidad (0,997 y 1).

Las imágenes del MC80 mostraron buena calidad para el reconocimiento de células malignas, displásicas, malaria, leishmanias e inclusiones como los cristales verdes en neutrófilos. En los frotis correspondientes a trombocitopenias no explicadas, las imágenes permitieron el diagnóstico de un síndrome de Bernard Soulier, así como la detección de satelitismo plaquetario y agregados plaquetarios.

**Conclusiones:** Este trabajo es el primero que analiza un número importante de muestras anormales en el MC80, demostrando un excelente rendimiento y permitiendo una más rápida revisión del frotis. Su utilización aumenta la eficiencia en el análisis morfológico de las muestras patológicas en el laboratorio clínico.

#### Bibliografía:

- JLCarrasco, LJover. Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. Med Clin (Barc) 2004; 122(Supl 1): 28-34.

## 685

### EXPERIENCIA DE UN PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL EN EL ESTUDIO DE LAS VARIANTES DE HEMOGLOBINA

A. González Delgado, D. Rodríguez González, E.I. Silvera Mejías, M.S. Reverón Rodríguez, G. Hernández Barroso, L. García Izquierdo, M. Rodríguez García, F. Gómez Bernal.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

**Introducción:** Dentro de las enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal se encuentra la detección precoz de la anemia falciforme. La anemia falciforme o drepanocitosis es la forma más frecuente y con consecuencias clínicas más grave de las hemoglobinopatías, enfermedades producidas por la modificación estructural de la parte proteica de la hemoglobina. Este cambio en la molécula de la hemoglobina afecta a la estabilidad, solubilidad y función, dando lugar a manifestaciones clínicas como la anemia hemolítica, eritrocitosis, poliglobulia, cianosis o estigmas vaso-occlusivos. En nuestro programa de cribado llevamos a cabo la detección no solo de la hemoglobina S sino también de otras hemoglobinopatías menos frecuentes como la C, D o E.

**Objetivos:** Evaluar nuestra experiencia como centro de cribado en la detección de variantes de hemoglobinas fetales dentro del programa de cribado neonatal del recién nacido o prueba del talón.

**Material y métodos:** Durante los últimos dos años (abril 2021 a abril 2023) se analizaron un total de 25545 primeras muestras para cribado neonatal. El estudio de variantes de hemoglobina fetal se lleva a cabo por electroforesis líquida de alta resolución en el equipo VARIANT nbs (Bio-Rad).

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se han detectado 4 casos de homocigotos para hemoglobina S (0,016 % respecto al total de muestras analizadas), 1 caso de heterocigoto compuesto SC (0,004 %) y 230 (0,90 %) de portadores. Dentro de los casos de portadores, se notificaron 248 casos FAS, 39 casos FAC, 34 casos FAD y 8 casos FAE. Un caso presentó una variante de hemoglobina fetal que no se pudo tipificar con la tecnología disponible. Se confirmó la presencia de esta variante de hemoglobina en uno de los progenitores y se derivó a la unidad clínica para que procedieran a su estudio y tipificación.

**Conclusiones:** La incidencia de variantes de hemoglobina fetal en nuestra comunidad es de 0,92%, siendo la hemoglobina S la más frecuente. Según el último informe de evaluación del grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS publicado, los casos de portadores de variante de hemoglobina S en nuestra comunidad ha experimentado un aumento en los últimos años (0,60% en 2022 a 0,49% en 2019), siendo actualmente, equiparable a la que presentaban las comunidades con mayor tasa de portadores (Cataluña, Aragón, País Vasco, Cantabria y Comunidad de Navarra). Esta dinámica ascendente en el número de portadores de variante de hemoglobina fetal detectados por nuestro programa se podría justificar por la tasa de inmigración, de hecho, el 73,48% de los casos de portadores detectados en este periodo son recién nacidos con progenitores de nacionalidad no española.

#### Bibliografía:

- Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Informe de evaluación SICN. Ministerio de Sanidad, 2019.
- Allaf B. Newborn screening of sickle cell disease and management of care. Rev Prat. 2019;69(4):411-6.

## 686

### GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO IGE KAPPA. UN CASO NADA FRECUENTE

A. Álvarez Val, E. Fernández Morán, P. De La Fuente Alonso, V. Díaz Golpe, C. Velando Pascual, L. Díez Aliste, C. Ambros Marigomez.

Complejo Asistencial de León, León.

**Introducción:** La Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal, estable en el tiempo, en ausencia de hallazgos de Mieloma Múltiple (MM) o de otras gammapatías. La incidencia de GMSI es de 1-3% en mayores de 70 años. El riesgo de progresión a MM es del 1% anual. Las gammapatías monoclonales de isotipo IgE son un fenómeno muy raro, con escasos casos descritos. Incluyen trastornos malignos de células plasmáticas como el MM IgE, así como la afección premaligna asociada a la GMSI IgE. Este ha sido el primer caso en nuestro hospital del que consta registro.

**Exposición del caso:** Mujer de 55 años que consulta por astenia, lumbalgia y artralgias en manos. Su médico de atención primaria solicita analítica completa para diagnóstico diferencial.

Hemograma normal. Bioquímica básica normal, proteínas totales normales. El proteinograma presenta

una alteración del perfil gamma. Se realiza inmunotipado, identificándose componente monoclonal de cadena ligera Kappa, obligando a realizar inmunofijación con antisueros específicos anti-IgE, anti-IgD y anti-Kappa Libre, identificándose banda monoclonal IgE Kappa, cuyo pico, cuantificado en proteinograma fue de 0,51 g/dL. Se amplió estudio con cuantificación de inmunoglobulinas: IgG/IgA/IgM normales e IgE >20000 UI/mL (2-100). Para poder cuantificar correctamente la IgE, dado su elevado valor e interferencias de lectura y efectos prozona, en el autoanalizador, fue necesario realizar diluciones seriadas por duplicado de la muestra. Se cuantifican las FLC con ratio K/L 8,48 (0.26-1.65). Se realiza estudio en orina de 24h, proteínas totales y Bence Jones normales, pero en inmunofijación se identifica banda monoclonal de cadena ligera libre Kappa en gamma. Con estos hallazgos se remite a la paciente a Hematología, desde donde se solicitan pruebas complementarias: RM: sin lesiones que sugieran afectación por mieloma múltiple. Aspirado médula ósea: 1% de células plasmáticas. La paciente no presenta clínica CRAB ni amiloidosis. Sugiriendo un diagnóstico de GMSI IgE Kappa de riesgo intermedio.

**Discusión:** Para el diagnóstico de GMSI se requieren 3 criterios:

1. Proteína monoclonal sérica IgG, IgA o IgM (< 3 g/dl).
2. Células plasmáticas en médula ósea <10%.
3. No evidencia de daño orgánico relacionado con el mieloma (CRAB).

El interés del diagnóstico GMSI IgE en nuestra paciente viene determinado por ser un fenómeno muy infrecuente. La importancia de un diagnóstico temprano para control evolutivo, siendo la prueba del proteinograma e inmunofijación con antisueros complementarios específicos decisivos para identificar la paraproteína. Destacar la dificultad de la cuantificación de IgE total en valores tan elevados, interpretando este dato como aproximado teniendo presente que nos deberemos guiar más de la cuantificación de pico en el proteinograma y del ratio FLC K/L para valorar la evolución de la paciente que de los valores absolutos de IgE, dada la inexactitud de la técnica a estos valores. Sin cambios tras un año de control evolutivo y sin la aparición de nuevos hallazgos. Continua en seguimiento. Este caso clínico aporta conocimiento sobre esta rara patología y su detección.

#### Bibliografía:

1. A rare case of IgE kappa monoclonal gammopathy of undetermined significance identified in a Swedish female. Fager Ferrari M, Lemonakis K, Förnvik Jonsson M. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 81:5, 385-388.
2. A rare condition: IgE type monoclonal gammopathy of undetermined significance. Caldini A, Balboni F, Parronchi P, Scoccianti S, Biagioli T, Terreni A, Morrocchi B, Brogi M, Berardi M, Graziani M. Clin Chem Lab Med 2014 52(8), 183-5.
3. Non-secretory immunoglobulin E myeloma associated with immunoglobulin G monoclonal gammopathy of undetermined significance. Yasuyama M, Ogasawara T, Otsuka K, Aiba M, Kawauchi K. Hematol. Rep. 2012;10,4(2) 11.

687

## PAPEL DEL LABORATORIO EN LA HEMOFILIA A ADQUIRIDA

S. Herrero Castellano<sup>1</sup>, S. Rubio Lanchas<sup>1</sup>, L. Mayán Santos<sup>1</sup>, R. Losa Rodríguez<sup>2</sup>, W. Trapiello Fernández<sup>1</sup>, A.B. Guerrero Peral<sup>1</sup>, M.D. Calvo Nieves<sup>1</sup>, B. Aguirre Gervás<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid; <sup>2</sup>Hospital Comarcal Santiago Apostol, Miranda de Ebro.

**Introducción:** La hemofilia A adquirida (HAA) es una coagulopatía poco frecuente, con una incidencia de 1-2 casos/millón habitantes por año, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos específicos frente al factor VIII de la coagulación.

Clínicamente puede producir hemorragias internas y púrpuras cutáneas. La etiología puede ser primaria (sin factores de riesgo asociados) o secundaria a enfermedades autoinmunes, neoplasias y en mujeres durante el embarazo o períodos postparto.

Su diagnóstico se basa en el alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el descenso de la actividad del factor VIII y en la demostración de la presencia del inhibidor en plasma del paciente.

**Exposición del caso:** Varón de 72 años que acude a Urgencias derivado de su centro de salud por empeoramiento de la función renal, anemia y aparición de hematomas sin traumatismos desencadenantes. Antecedentes clínicos: hipertensión arterial, dislipemia y gammopatía monoclonal IgG lambda de significado incierto.

En el estudio analítico de Urgencias: tiempo de protrombina (TP%) de 96% (70-120%), INR 1.03 (0.9-1.3), TTPA de 120 s (<34 s), TTPA ratio 3.73 (0.8-1.2). Ante estos hallazgos y al no poder seguir filiendo la coagulopatía, se decide traslado a hospital de referencia.

En el nuevo estudio se confirman TTPA alterados (112s) que no corrige con mezcla de pool de plasma normal incubado 2 horas a 37°C. Resto del estudio sin alteraciones, con un tiempo de trombina en rango y una ligera elevación del fibrinógeno derivado 651 mg/dL (180-420).

El estudio se amplió con los siguientes parámetros: Ac IgG e IgM anti-beta-2-glicoproteína I negativos, Ac IgG e IgM anticardiolipina negativos, anticoagulante lúpico positivo y factor de von Willebrand 0.77 (>0.6).

Se realizó el estudio de la vía intrínseca de la coagulación ante la sospecha de hemofilia adquirida, determinándose los factores VIII, IX y XI fuera de rango, que corrigieron posteriormente con diluciones del suero, a excepción del factor VIII 3.4% (50-150%). Por último, se llevó a cabo el estudio del inhibidor específico del factor VIII mediante el método de Bethesda, con un resultado de 1.28 UB/mL (<0.6).

Se confirma el diagnóstico de hemofilia adquirida, por lo que se decide iniciar tratamiento con Prednisona (80 mg/24h) y Ciclofosfamida (50 mg/24h).

**Discusión:** La HAA es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza analíticamente por la alteración de los parámetros de coagulación (TTPA prolongado y niveles bajos de factor VIII), además de la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII, siendo normales el resto de parámetros.

Este caso ejemplifica la importancia de obtener un diagnóstico certero, cobrando especial valor el estudio de coagulación y la demostración del inhibidor. Es crucial la rápida elección del tratamiento y el posterior seguimiento del paciente, pues de lo contrario la mortalidad de esta patología

supera el 20%. Por estos motivos, el papel del laboratorio se hace fundamental, orientando al facultativo en la toma de decisiones y en el seguimiento del paciente.

#### Bibliografía:

- Martín Milanesio, Julieta Olmedo, Gastón Caeiro, Aldo Hugo Tabares, Ana Romina Montivero Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2022 Mar 7; 79(1): 57-60.

688

### HIPERQUILOMICRONEMIA COMO CAUSA DE PSEUDOTROMBOPENIA. IMPORTANCIA DE LAS INTERFERENCIAS POR LÍPIDOS EN EL HEMOGRAMA Y FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

I. González Martínez, C. Amil Manjón, Y. Pérez Arnaiz, A. Delmiro Magdalena, A. Blanco Echevarría, M. Poza Santaella, G. Pérez Segura, S. Gómez Rojas.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** La hiperlipoproteinemia tipo I o síndrome de quilomicronemia familiar es una hiperlipidemia de base genética poco frecuente (1-9/1000000) caracterizada por un aumento excesivo de los niveles de triglicéridos en plasma debido al acúmulo de quilomicrones. Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesiva y se asocia a mutaciones en los genes LPL, APOA5, APOC2, GPIHBP1 y LMF1.

**Exposición del caso:** Mujer de 35 años en seguimiento por Medicina Interna por Hiperlipoproteinemia tipo I con mutación homocigota en gen GPIHBP1. Presenta cifras elevadas de colesterol y triglicéridos y pancreatitis de repetición. No HTA, no Diabetes Mellitus y no presenta enfermedad cardiovascular clínica. Peso 63.3 Kg, talla 161 cm, IMC 24,42 Kg/m<sup>2</sup>. Hábito tabáquico activo.

En una de las visitas de seguimiento se obtuvieron los siguientes resultados del hemograma:

Parámetro	Concentración	Valores de referencia
Hemoglobina	13.6 g/dL	11.4-15.1
Hematocrito	35.3%	34.3-45.2
VCM	79.7 fl *	82.1-97.7
HCM	30.6 pg	27.0-33.5
<b>CHCM</b>	<b>38.4 g/dL *</b>	<b>32.5-34.8</b>
RDW	19.5 % *	11.9-15.6
<b>Plaquetas</b>	<b>55 x1000/μL **</b>	<b>140-450</b>
VPM	10.4 fl	7.5-11.8
Leucocitos	10100 x1000/μL	4.9-11.6

El autoanalizador DxH (Beckman Coulter) indicaba alarma de crioaglutininas y agregados plaquetarios. Ante la trombopenia severa se decide realizar un frotis para comprobación de trombopenia. En las imágenes obtenidas mediante el equipo CellaVision, se observan agregados extracelulares de color violáceo y pequeño tamaño, compatible con quilomicrones. Dentro de estos agregados se incluyen plaquetas. En el citoplasma de los neutrófilos se identifican mamelones de la misma coloración que sugiere depósitos intracelulares de lípidos. Además, se observan hematíes con alteraciones en el contorno de la membrana

citoplasmática.

A la vista de estos resultados, se informa como pseudotrombopenia in vitro por presencia de altas concentraciones de quilomicrones.

Para intentar eliminar la interferencia de los quilomicrones en análisis posteriores, se realizaron distintas estrategias. En primer lugar, se deja sedimentar la muestra para que aparezca la capa de quilomicrones (zona lechosa en la parte superior de la muestra). Posteriormente, se retira esta capa y se sustituye por diluyente del equipo DxH y se procede al análisis. Sin embargo, debido a la gran volumen que hay que retirar en este caso, los parámetros obtenidos están muy diluidos y no son valorables. Otra estrategia que se realiza es el calentamiento de la muestra desde el momento de la extracción de sangre. El tubo de hemograma se transporta al laboratorio en un vaso con agua caliente intentando mantenerlo a 37°C y se procesa de manera urgente. De esta manera se obtiene una cifra de plaquetas por el autoanalizador de 134.000/μL y no se observan los agregados de plaquetas anteriormente descritos en el frotis.

**Discusión:** Las concentraciones elevadas de quilomicrones pueden provocar interferencias en parámetros del hemograma como el recuento de plaquetas, CHCM y morfología de neutrófilos y hematíes.

Es importante conocer estas interferencias para no generar resultados erróneos que pueden tener repercusiones clínicas sobre los pacientes, así como conocer las opciones disponibles. El calentamiento de la muestra, desde la extracción, puede ser una opción para resolver la pseudotrombopenia inducida por quilomicronemia.

#### Bibliografía:

- Hegele R. Síndrome de Hiperquilomicronemia Familiar. OrphaNet. 2023. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=444490](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=444490)

689

### HIPOCALCEMIA: UN EFECTO ADVERSO OLVIDADO EN CASOS DE TRANSFUSIÓN MASIVA

L. Morell Jurado, L. Cervera-Palou, E. Valera Núñez, M.Á. Ruiz Ginés.

Complejo Hospitalario, Toledo.

**Introducción:** El Ca<sup>2+</sup> es el principal catión divalente del organismo. Se almacena, primordialmente, en los huesos, donde proporciona resistencia y estabilidad, utilizándose como fuente intercambiable en el mantenimiento de la homeostasis fosfocálcica del organismo. La hipocalcemia, se define, bioquímicamente, con un valor de calcio-total sérico < 8.8 mg/dL y un nivel de calcio-iónico < 4.65 mg/dL. Entre las causas más frecuentes de hipocalcemia están las patologías renales, el hipoparatiroidismo, la hipoalbuminemia, siendo menos frecuentes, efectos como la quelación.

**Exposición del caso:** Varón de 89 años con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia, que ingresa por neumonía SARS-COV2. Durante el ingreso presenta una hemorragia digestiva baja masiva, (Hemoglobina de 6.6 g/dL y hematocrito de 18.8%). Se decide realizar politransfusión (más de 8 concentrados de hematíes).

En el estudio analítico destaca una concentración de calcio-iónico en gasometría de 3.05 mg/dL (4.60-5.4). Ante este resultado el Laboratorio Clínico decide ampliar estudio

sérico con calcio-total (5 mg/dL [8.4-10.2]), calcio corregido con albúmina (6.6 mg/dL [8.4-10.2]) y fósforo (1.2 mg/dL [2.7-4.5]). Así, se descarta la hipocalcemia secundaria a hipoalbuminemia, así como a pérdidas renales (creatinina normal de 0.84 mg/dL) y al hipoparatiroidismo (PTH dentro de la normalidad). Finalmente, la hipocalcemia se consideró resultado de la quelación del calcio con citrato. Cada unidad de concentrado eritrocitario, contiene, aproximadamente, 3 gramos de citrato, utilizado como conservante y anticoagulante. En general, el hígado metaboliza y elimina el citrato rápidamente, sin embargo, en pacientes con shock hemorrágico la función hepática se encuentra deteriorada debido a la hipoperfusión. La hipocalcemia en este tipo de pacientes es excepcionalmente perjudicial, al desempeñar el calcio un papel fundamental en el proceso de la coagulación. La hipofosfatemia se consideró secundaria al estado de déficit nutricional.

**Discusión:** La hipotermia, la acidosis y las coagulopatías han sido bien descritas como determinantes importantes de la mortalidad en pacientes con hemorragia crítica que requieren transfusiones masivas. No obstante, la hipocalcemia post-transfusión masiva es un efecto bastante común en este tipo de pacientes, que en muchas ocasiones es olvidada o incluso desconocida por los clínicos, pudiendo provocar graves complicaciones clínicas como disfunción neurológica y/o cardiovascular. Es una situación de gravedad, que no debemos pasar por alto, ya que tiene una relación concentración- dependiente inversa con la mortalidad de los pacientes. Por tanto, se requiere de una respuesta rápida (activación protocolo "valor crítico"), donde el Laboratorio Clínico juega un papel fundamental en el diagnóstico y manejo terapéutico del paciente. Además, consideramos la importancia que supondría la elaboración de un protocolo de actuación ante esta situación, en el que se incluya la monitorización de calcio ionizado en sangre arterial, que según la bibliografía no debe ser menor a 4.49 mg/dL, y en el que se incluya la frecuencia de las medidas (que no está estandarizada), para así tener conocimiento de la situación cuanto antes y poder actuar para revertirla.

## 690 HIPOTONÍA GENERALIZADA EN RECIÉN NACIDO CON INCOMPATIBILIDAD MATERNO-FETAL

X. Aparisi Domingo, J.B. Fructuoso Martínez, F.M. Cabrera Hurtado, F. Salas Hernández.

Hospital General, Ciudad Real.

Leucocitos, mil/ $\mu$ l (4-10)	Hemoglobina/g/dl (13-18)	Plaquetas, mil/ $\mu$ l (150-400)	Bilirrubina total mg/dl (0.4-1.1)	Aspartato aminotransferasa UI/L (10-40)	Lactato Deshidrogenasa, UI/L (98-192)
155.8	4.4	77	8.2	272	5305

**Tabla 1. Resultados analítica Urgencias.** (Comunicación 690)

	Madre	Recién nacido
GS	B-	O+
Fenotipo	C-	C+
Coombs indirecto (CI)	Positivo	Positivo
Coombs directo (CD)	-	Positivo
Escrutinio Anticuerpos Irregulares (EAI)	Anti-D y Anti-C	Anti-D y anti-C
Título Anticuerpos (Ac)	Anti-D (2048) y anti-C (32)	Muestra insuficiente

**Tabla 2. Estudio de compatibilidad materno-fetal.** (Comunicación 690)

**Introducción:** La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) es una entidad provocada por el recubrimiento de los hematíes fetales con aloanticuerpos IgG maternos dirigidos contra antígenos de origen paterno presentes en las células fetales y ausentes en las maternas. La forma más habitual es por incompatibilidad de grupo Rh debida a anticuerpos anti-D. Las células recubiertas con IgG experimentan destrucción acelerada antes y después del nacimiento. La gravedad del cuadro varía desde muerte intrauterina hasta alteraciones serológicas en un lactante asintomático. Las embarazadas Rh- reciben en la semana 28 la inmunoprofilaxis Rh (IRH), reduciendo el riesgo de inmunización.

**Exposición del caso:** Recién nacido que presenta hipotonía generalizada, palidez marcada y esfuerzo respiratorio irregular. Precisa reanimación, con empeoramiento clínico evidenciando importante acidosis, (pH: 6.9). Se solicita analítica con frotis en sangre periférica:

El frotis muestra un elevado número de eritroblastos (90 por cada 100 leucocitos) con presencia de granulocitos inmaduros aislados, evidenciando estrés medular, sospechándose de anemia hemolítica autoinmune. Se solicita estudio de compatibilidad materno-fetal, obteniéndose Coombs indirecto positivos con un título de anticuerpos elevados, y se transfunden dos concentrados de hematíes irradiados frescos (CHF) C-, D- para corregir la anemia.

Se programa exanguinotransfusión. El paciente precisó de fototerapia intensiva hasta los once días para corregir hiperbilirrubinemia, recuperando los niveles de Hemoglobina (17.1 g/dl) y Hematocrito (50%).

**Discusión:** Las hemorragias fetomaternas son los fenómenos más habituales de inmunización ocurriendo en cerca del 75% de los embarazos, principalmente en el tercer trimestre y después del parto. La madre acudió a Urgencias por sangrado, durante la semana 23 de la gestación –antes de recibir la inmunoprofilaxis Rh-. Este fenómeno permitió el paso de hematíes fetales (D+, C+) a la circulación materna (D-, C-) ocasionado la isoimmunización.

Los estudios de compatibilidad son imprescindibles durante el embarazo, debiendo incluir pruebas que permitan la detección de anticuerpos capaces de atravesar la barrera placentaria. Habitualmente se realiza un Coombs indirecto que pone de manifiesto la presencia de anticuerpos irregulares (AI) entre las semanas 10-16, debiendo repetirse la semana 24 para aquellas embarazadas Rh-. La positividad del Coombs obliga a realizar un escrutinio de anticuerpos irregulares para identificar el anticuerpo implicado y si tiene capacidad de atravesar la placenta. Positividades muy fuertes deben ser valoradas con cuidado

para descartar isoinmunización.

#### Bibliografía:

1. **Erythroblastosis Fetalis.** Nassar, George N., Wehbe, Cristin. In: StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls; 2023 Jan. 2022 Jun 27.
2. **Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por aloanticuerpos contra el antígeno M.** Páez, M., Jiménez, M., Corredor, A. Biomédica 2021 Dec; 41(4): 643–650.
3. **Isoinmunización Rh. Revisión de conjunto.** Fernández, ML., Lombardía, J., Sánchez, J.M., Sánchez-Dehesa, A. Vol. 26. Núm. 11. 530-534 (Dec 2000).

691

### INCIDENCIA DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES EN PACIENTES VIH POSITIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

M. Baladrón Segura, M. Capilla Diez, P. Ramos Mayordomo, N. Alonso Castillejos, L. Martín Rodríguez, Á. Sánchez Sánchez, N. Fernández García, R.M. Lobo Valentín.

*Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.*

**Introducción:** Durante la infección por el VIH, las gammapatías monoclonales (GM) se presentan con una prevalencia entre el 2,5 % y el 26 %.

La GM asociada con el VIH puede ser el resultado de disfunciones de las células B que ocurren en personas infectadas por el VIH no tratadas, como la hiperactivación de las células B, la plasmocitosis o el agotamiento de las células B. La hipergammaglobulinemia policlonal también es un sello distintivo de las deficiencias de células B asociadas con la replicación del VIH. Las alteraciones de la respuesta de las células B podrían estar impulsadas directamente por la viremia del VIH, o indirectamente por la desregulación citoquinina o de las proteínas virales. La diferenciación terminal de células B debida a la hiperactivación inmunitaria mediada por el VIH puede ser responsable de la hipergammaglobulinemia policlonal asociada con el VIH. Por lo tanto, la hipergammaglobulinemia se ha relacionado con niveles más altos de plasmablastos y células plasmáticas y con la reducción de las células B de memoria y la expansión de la población de células B CD21 bajas en la sangre periférica de pacientes con viremia por VIH. Estudios anteriores han demostrado que la terapia antirretroviral (TAR) combinada revierte muchas anomalías de las células B, incluida la activación policlonal y la hipergammaglobulinemia. Sin embargo, algunas de las deficiencias, como el agotamiento de las células B y el agotamiento de las células B de memoria, pueden persistir durante varios años después del inicio de un TAR eficaz. El estado crónico de hiperactivación de las células B parece normalizarse solo parcialmente después de varios años de TAR.

**Objetivos:** Estudiar la prevalencia de gammapatías monoclonales en pacientes VIH positivos en nuestro área de Salud.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio electroforético (electroforesis capilar en el equipo Capillarys2 de Sebia®) a las muestras de pacientes VIH que llegaron a nuestro Hospital entre Octubre y Diciembre de 2022.

A las muestras con electroforesis sugestiva de GM se les realizó el inmunotipado (Capillarys2 de Sebia®).

**Resultados:** Se reclutaron 71 pacientes VIH positivos (SIL Modulab®).

Los resultados de la electroforesis se reflejan en la siguiente tabla:

Resultado proteinograma	Número de pacientes	%
Inflamación no específica	4	5,63
Puentes βγ	3	4,23
Hipergammapatía policlonal	8	11,26
Hipogammapatía policlonal	3	4,23
Perfil proteico sin anomalía evidente	43	60,56
Gammapatía monoclonal	10	14,08

**Conclusión:** Los resultados obtenidos se ajustan a lo reflejado en la literatura. Sería conveniente el estudio evolutivo de estos pacientes así como su derivación al servicio de hematología para un correcto control.

#### Bibliografía:

- Casanova, M. L. et al. Monoclonal Gammopathy in HIV-1–Infected Patients Factors Associated With Disappearance Under Long-Term Antiretroviral Therapy. *JAIDS* 70(3):p 250-255, November 1, 2015 | DOI: 10.1097/QAI.0000000000000708
- Pantanowitz, L. et al. HIV infection and malignancy: Management considerations. In: UpToDate, Shah S. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Updated on Aug 30, 2022).
- Mazzaferri, F. et al. Monoclonal Gammopathy in HIV-Infected Patients on Stable Antiretroviral Therapy. Disappearance or Deep Reduction? *JAID*. 72(1):p e11-e12, May 1, 2016. | DOI: 10.1097/QAI.0000000000000925

692

### INFLUENCIA DEL INFORME DE LABORATORIO Y LA NOTIFICACIÓN DE VALORES CRÍTICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Armero Jarava, X. Giner Martínez, A. Sánchez Moya, M. Escalante Reyes, I. González Hermoso, B. Martínez Fernández, C.D.J. Rojas Gómez, M.J. Ferri Iglesias.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** La notificación de valores críticos por parte del laboratorio es de vital importancia a la hora de detectar de forma temprana una situación clínica que pueda suponer un riesgo para la vida del paciente. Este procedimiento gana importancia en pacientes de atención primaria que se encuentran en su domicilio.

Dentro de los valores críticos que con mayor frecuencia se notifican desde el laboratorio están los niveles críticos de potasio. Valores elevados pueden ser debidos a una hiperpotasemia real o a una pseudohiperpotasemia producida por elevada lisis celular, principalmente de hematíes pero también de leucocitos o plaquetas. Patologías que cursan con trombocitosis pueden desencadenar esta pseudohiperpotasemia.

La trombocitemia esencial (TE) es la neoplasia mieloproliferativa crónica más frecuente en nuestro medio.



Su incidencia es de 20 casos por millón de habitantes y año.

La TE se caracteriza por una trombocitosis persistente debida a la hiperplasia megacariocítica medular.

El 60% de los pacientes presentan la mutación somática V617F en el gen JAK2, involucrado en la transducción de señales para eritropoyetina, trombopoyetina y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

**Exposición del caso:** Varón de 74 años con antecedentes patológicos de ictus (2020), dispepsia, nódulos pulmonares, EPOC y paquipleuritis, acude al centro de salud para realizarse analítica de rutina. Los resultados del análisis revelan un valor de potasio plasmático de 6,5 mmol/L (VN: 3,5-5,0 mmol/L) y un valor de plaquetas de  $1.053 \cdot 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$  (VN: 150-400  $\cdot 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ ). Ante los resultados obtenidos, el laboratorio informa directamente al médico de atención primaria de los valores críticos para que contacten con el paciente y le soliciten que acuda a urgencias. En el informe de laboratorio se incluye que esta elevación del potasio plasmático puede ser consecuencia de la marcada trombocitosis.

A su llegada al centro, el paciente se encuentra asintomático.

En el servicio de urgencias hospitalarias se compara la potasemia del paciente con analíticas previas y se concluye que se trata de una pseudohiperpotasemia debida a trombocitosis. Al no presentar sintomatología de urgencia, se deriva al paciente a consulta de Hematología Diagnóstica.

Hematología Diagnóstica lleva a cabo una comprobación inicial de la trombocitosis, y una vez verificada se inicia el estudio de la trombocitosis moderada-grave persistente que presenta el paciente, dirigido al posible diagnóstico de una enfermedad mieloproliferativa.

Las pruebas realizadas para este diagnóstico presentan los resultados:

BCR-ABL p210: negativo.

JAK2 V617F: positivo (NMP philadelphia negativo).

Se confirma la TE y se pauta tratamiento con hidroxiurea 500mg/24h.

**Discusión:** El papel del laboratorio gana importancia a la hora de emitir un informe que pueda orientar a un diagnóstico, llamando la atención aquellos casos que cursan con valores críticos en los que la notificación temprana acorta los tiempos tanto de tratamiento del paciente como de emisión de un diagnóstico.

En el caso expuesto el laboratorio alerta de un valor crítico de hiperpotasemia indicando en el informe que puede deberse a la trombocitosis y recomienda comprobación. Gracias a esta notificación, se amplían las pruebas orientadas a un posible síndrome mieloproliferativo y se diagnostica al paciente de trombocitemia esencial.

#### Bibliografía:

- Valtueña, P. J. *Balcells. La clínica y el laboratorio* (23.ª ed.) 2019. Elsevier España, S.L.U.
- Menchero, Santiago & Delgado, María & Castaneda, Adela. (2010). El informe fisiopatológico del laboratorio. Dr. Santiago Prieto Menchero., Dra. María Santiago Pacheco Delgado, Dra. Adela Castañeda de la Mata. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. S.S.N.- 1988-7477. Título: Actualizaciones en el Laboratorio Clínico. Editor: Asociación Española de Biopatología Médica. Fecha de Distribución: Mayo de 2010. Actualizaciones en el Laboratorio Clínico.

693

### INFRAESTIMACIÓN DE PICO MONOCLONAL POR EXCESO DE ANTÍGENO. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Martínez De La Puente Molina, R. Pérez Garay, I. Peña Pérez, I. Rubio Olló, I. Jiménez Ventura, O. Bóveda Uribe, J.F. Izquierdo Quirce, A. Arza Ruesga.

*Hospital de Cruces, Barakaldo.*

**Introducción:** La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es una alteración benigna y asintomática caracterizada por un exceso de proteína monoclonal. Se calcula que en torno al 3% de la población mayor de 50 años tiene una GMSI, y su incidencia aumenta con la edad. El riesgo de progresión de GMSI a mieloma múltiple (MM) se estima que ocurre a un ritmo de un 1% anual, y que solo el 20% GMSI desarrollarán una enfermedad maligna a lo largo de su vida.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de un hombre de 63 años con diagnóstico de GMSI IgMκ de 7 años de evolución en seguimiento por hematólogo privado. Acude al hospital refiriendo ictericia, coluria, astenia y pérdida ponderal de 2 semanas de evolución. Presenta hepatomegalia y adenopatías retroperitoneales e inguinales, destacando perfil hepático alterado: GOT 1271 U/L; GPT 1189 U/L, GGT 232 U/L; Bilirrubina: 7,3 mg/dL; Bilirrubina directa: 5,4 mg/dL.

La sospecha clínica inicial es colestasis hepática por compresión adenopática secundaria a un proceso linfoproliferativo.

Al carecer de informes previos ni referencias de componente monoclonal (CM) anteriormente cuantificado, se realizó un proteinograma en suero mediante electroforesis capilar en el analizador Capillarys 3 TERA (Sebia®). El perfil electroforético muestra un leve pico monoclonal con migración en la fracción  $\gamma$  y de 0,7 g/dL. Se realiza su tipificación mediante electroforesis en gel de agarosa en el analizador Hydrasys 2 (Sebia®). Al leer el gel se aprecia una banda IgMκ de una intensidad excesiva. Se realiza inmunotipado por inmunosustracción en el analizador Capillarys 3 TERA (Sebia®). De nuevo, llama la atención un perfil bastante diferente al inicial, con un pico mucho más elevado. Los valores analíticos en ese momento eran los siguientes:

Parámetro	Valor	Rango de referencia
IgG (mg/dL)	1323	(600-1700)
IgA (mg/dL)	109	(70-400)
IgM (mg/dL)	2308	(40-230)
CLLκ (mg/L)	152,62	(3,3-19,40)
CLLκ/CLLλ	3,94	(0,25-1,65)

Ante la sospecha de un exceso de antígeno, se realizan diluciones seriadas del suero del paciente, apreciándose un aumento significativo del CM, normalizándose a partir de la dilución 1/5.

Dilución	1	1/2	1/4	1/5	1/8	1/10	1/16
CM (%)	9,5	14,8	24,9	25,1	26,3	27	<límite de detección
CM (g/dL)	0,67	1,04	1,74	1,76	1,84	1,89	-

**Discusión:** Se trata de un caso llamativo por la diferencia de CM cuantificado inicialmente y el que realmente tenía el paciente. Además, la dificultad de acceso a la información y a evolutivos previos del paciente, puso a prueba la capacidad de reacción y de toma de decisiones del laboratorio. En este caso la intervención del laboratorio fue clave para revelar la infraestimación del componente monoclonal, debido probablemente a un exceso de antígeno o efecto Hook. Hasta nuestro conocimiento solo se ha reportado un caso similar IgA $\lambda$  (Enko et al. 2019).

Gracias al abordaje multidisciplinar y al estrecho contacto con el servicio de hematología el paciente está siendo estudiado desde la perspectiva hematopatológica aún pendiente de un diagnóstico definitivo de progresión de GMSI IgM $\kappa$  a macroglobulinemia de Waldenström o a linfoma linfoplasmocítico.

#### Bibliografía:

- Enko, Dietmar and Kriegshäuser, Gernot. "Prozone effect observed for heavy chain  $\alpha$  in the serum immunofixation electrophoresis of a patient with monoclonal IgA- $\lambda$  gammopathy" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 57, no. 6, 2019, pp. e121-e123. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0924>

694

### INTERFERENCIAS EN ESCRUTINIO DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN PACIENTE TRATADO CON DARATUMUMAB

A. Aguilar Romero, A.C. Magai Barallobre, M.Á. Muñoz Rodríguez, S. Rodríguez Moreno, S. Casais Muñoz, I. Virseda Chamorro.

*Hospital Central de la Defensa, Madrid.*

**Introducción:** El escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) es una de las técnicas fundamentales que se realizan en Banco de Sangre con el fin de estudiar incompatibilidades a la hora de realizar una transfusión, se basa en enfrentar plasma del paciente frente a hemantígenos conocidos, la aglutinación mediante técnica de Coombs indirecto mostraría un resultado positivo en el EAI.

**Exposición del caso:** Varón de 73 años diagnosticado de mieloma múltiple (MM) IgG lambda estadio IIb en febrero del 2022. El paciente se encuentra en tratamiento con lenalidomida y daratumumab, este último se trata de un anticuerpo monoclonal anti-CD38, antígeno que expresan las células plasmáticas del MM y más débilmente los hematíes. En mayo de 2023, el paciente presenta una pancitopenia marcada con anemia de 8 g/dl de Hb, por lo que se remite una muestra al Banco de sangre para el correspondiente estudio de anticuerpos irregulares dada la previsible necesidad de transfundir concentrados de hematíes.

El daratumumab reacciona con los antígenos CD38 de los hematíes, produciendo una panreactividad, y dando positivas las pruebas de aglutinación. Por esto el paciente presentó un EAI positivo frente a todas los hemantígenos enfrentados en Coombs indirecto, sabiendo que estas interferencias son frecuentes se realizó un EAI y fenotipo ampliado antes de comenzar el tratamiento. Obteniendo un resultado negativo para EAI, lo que lleva a pensar que este resultado positivo se debe a la interferencia del fármaco

y no a la presencia de otros anticuerpos en el plasma del paciente.

Con el objetivo de discernir la posible interferencia, se realizó una técnica con múltiples lavados de los hematíes con PBS (Phosphate buffered saline) e incubación con DTT (ditiotreitól), este último compuesto desnaturaliza el antígeno CD38 de las membranas de los hematíes, evitando así que ocurra la reacción con daratumumab. También provoca la supresión del antígeno Kell, lo cual se aprovecha como método control con una muestra Kell positiva fenotipada previamente y que obtendrá un resultado negativo. Otro control para verificar el proceso es que esta muestra Kell positivo también sea fenotipo E positivo, el cual permanece positivo tras el proceso de lavado e incubación con DTT.

Para este estudio se procesaron los hematíes del paciente, tres bolsas de grupo y Rh compatible, las cuatro poblaciones de hemantígenos y la muestra control K+ y E+ eliminando el antígeno CD38 y Kell de la superficie, y enfrentándolos al plasma del paciente con daratumumab (anti-CD38). Todos resultaron negativos objetivando que la interferencia era debida al fármaco y no a otros anticuerpos circulantes. Al paciente se le transfundieron dos de los tres concentrados de hematíes comprobados mediante dicha técnica y reservados para el paciente.

**Discusión:** Esta técnica es de gran utilidad para la comprobación de interferencias por incompatibilidades transfusionales debido a anticuerpos irregulares. Existen otros métodos comerciales como *Daraexplus*, útil para daratumumab, felzartamab e isatuximab, y que presenta los reactivos ya precargados en sistema de tarjetas, ahorrando tiempo y trabajo evitando los numerosos lavados de la técnica anteriormente citada.

#### Bibliografía:

- Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015; 55:1545.

695

### LA IMPORTANCIA DE OBSERVAR LOS FROTIS SANGUÍNEOS EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

M.A. Martín Alcolea, L. Romero Reyes, E. Rodríguez García, M.J. Pastor Camacho, A.U. Muñoz Colmenero, E. Ocaña Pérez.

*Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.*

**Introducción:** El género *Borrelia* comprende las espiroquetas transmitidas por artrópodos. Éstos microorganismos son responsables de dos enfermedades: la de Lyme o borreliosis de Lyme, que se transmite por garrapatas duras de la familia Ixodidae, y la fiebre recurrente, transmitida por garrapatas blandas de la familia Argasidae, y la forma epidémica de esta enfermedad, transmitida por el piojo del cuerpo (*Pediculus humanus humanus*).

Las fiebres recurrentes se caracterizan, desde el punto de vista clínico, por ciclos de fiebre y apirexia. El diagnóstico serológico de estas enfermedades tiene limitaciones de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El diagnóstico se basa en la sintomatología apoyada en la visualización de borrelia en sangre periférica.

**Exposición del caso:** Hombre de 19 años, sin hábitos tóxicos ni antecedentes de interés, acude a Urgencias de

nuestro hospital por fiebre de 3 días de evolución, con picos de hasta 40°C que se producen fundamentalmente por las tardes y que no cede con antipiréticos.

Indica que su compañero de piso también está con fiebre y vómitos, y que su alimentación es la misma.

**Exploración física:** No se encuentran hallazgos a destacar.

**Informe de laboratorio:** Hemoglobina: 12,4 g/dL; Leucocitos:  $6.84 \times 10^9/\mu\text{L}$  (Neutrófilos: 90%; Linfocitos: 2%; Monocitos: 7%; Eosinófilos: 1%); VCM: 91fL; Plaquetas:  $24 \times 10^9/\mu\text{L}$ ; PCR: 125 mg/dL. El resto de parámetros bioquímicos fueron normales.

Tras verificar el resultado del hemograma, se decide ampliar la prueba de frotis en sangre periférica, sobre todo para descartar una pseudotrombocitopenia y confirmar la neutrofilia. Efectivamente estos dos hallazgos son confirmados gracias a la citología, observándose, además, una desviación a la izquierda y una granulación reactiva. Pero lo que más llama la atención es la presencia de unas formaciones filamentosas onduladas, con forma de espiral, que aparecen en casi todos los campos.

**Juicio clínico:** Fiebre recurrente por *Borrelia*.

**Diagnóstico diferencial:** La borreliosis de Lyme producida por *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* en sentido lato o amplio, s.l.) es una enfermedad multisistémica en la que predominan las manifestaciones dermatológicas, reumáticas, neurológicas y cardíacas. Su característica principal es una lesión cutánea denominada eritema migratorio. La fiebre recurrente se caracteriza desde el punto de vista clínico por ciclos de fiebre y apirexia.

**Evolución:** Hemocultivos y coprocultivos negativos. Los estudios serológicos para *Borrelia Burgdorferi* fueron negativos a los 2 días y al mes.

El paciente tiene una muy buena respuesta al tratamiento (Doxiciclina en dosis de 100 mg/12h durante 10 días). Al mes del alta la analítica fue normal sin recurrencia de la fiebre.

Al alta, el paciente presentaba una analítica normal con frotis en sangre periférica sin hallazgos significativos.

**Discusión:** Con este caso ponemos en valor no sólo la importancia de observar los frotis de sangre periférica, cuando lo consideremos necesario, en el laboratorio de urgencias; también, la necesidad de que el laboratorio de análisis clínicos forme parte del proceso diagnóstico, no actuando como simple trasmisores de la información.

Es fundamental que participemos en el desarrollo del informe, mediante la ampliación de pruebas o mediante comentarios que puedan ayudar al clínico en la toma de decisiones.

696

### LA IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA. CASO CLÍNICO

F. De La Fuente García, R. Lluch García, I. Llopis Calatayud, N. Bru Orobal, F.J. Lirón Hernández, M. Ortuño Alonso.

Hospital de la Ribera, Alzira.

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una patología rara de la hemostasia que provoca pequeños coágulos debido al déficit de una proteína metaloproteasa llamada ADAMTS-13 cuya función es cortar los multímeros de Factor de Von Willebrand (FVW)

y así controlar la agregación plaquetar. El defecto de esta proteína provoca microtrombos que pueden provocar fallos multiorgánicos, o hemorragias debidas a la trombopenia por consumo.

El diagnóstico definitivo de la PTT es mediante la determinación de la actividad de la ADAMTS-13, pero varios parámetros bioquímicos y en el hemograma nos pueden hacer sospechar este trastorno. El laboratorio juega un papel crucial en el rápido diagnóstico de una patología que puede ser fatal si no se toman rápidamente medidas terapéuticas como la plasmaféresis y tratamiento con corticoides.

**Exposición del caso:** Mujer de 23 años sin antecedentes de interés acude a urgencias por dolor abdominal generalizado y vómitos diarios desde hace una semana. No síntomas infecciosos. Regular estado general, despierta e ictérica. Presenta signos neurológicos con un discurso incoherente, hematomas y petequias en miembros inferiores.

Los resultados a destacar en la analítica muestran hallazgos de anemia hemolítica y trombopenia severa:

Parámetro	Valores	Valores normales
LDH	3184 U/L	120-246
Creatinina	1,44 mg/dL	0,55-1,02 mg/dL
Urea	65 mg/dL	19-49 mg/dL
Bilirrubina Total	6,29 mg/dL	0,30-1,20 mg/dL
Bilirrubina Directa	1,50 mg/dL	
Bilirrubina Indirecta	4,79 mg/dL	
ASAT (GOT)	154 U/L	<34 U/L
ALAT (GPT)	62 U/L	10-49 U/L
GGT	48 U/L	<38 U/L
Hematíes	$2,15 \times 10^{12}/\text{L}$	$4,10\text{-}5,20 \times 10^{12}/\text{L}$
Hemoglobina	6,5 g/dL	11,5-16,5 g/dL
Hematocrito	19,3 %	35,0-46,0 %
Leucocitos	$17,6 \times 10^9/\text{L}$	$4,2\text{-}11,5 \times 10^9/\text{L}$
Neutrófilos	$14,6 \times 10^9/\text{L}$	$1,5\text{-}7 \times 10^9/\text{L}$
Plaquetas	$9 \times 10^9/\text{L}$	$120\text{-}450 \times 10^9/\text{L}$
Reticulocitos	$16,3 \times 10^9/\text{L}$	$25,0\text{-}75,0 \times 10^9/\text{L}$
Tiempo de protrombina	13,8 segundos	9,8-12,5 segundos
Fibrinógeno	504 mg/dL	210-410 mg/dL
Test Coombs Directo	negativo	

Ante estos hallazgos se realiza un frotis de sangre periférica que muestra 3,5 esquistocitos por cada 100 células y trombopenia severa sin otros hallazgos significativos.

Se determina el Plasmic-score con 7 puntos lo que indica un riesgo alto de ser PTT.

Ante la sospecha elevada de PTT se avisa a hematología donde se ingresa a la paciente iniciando plasmaféresis urgente y esteroides.

La PTT queda confirmada con los resultados para el ADAMTS-13:

Prueba	Resultados	Valores Normales
ADAMTS-13_ACTIVIDAD	0,6 %	40 - 130
ADAMTS-13 INHIBIDORES	1,2 U.Bethesda	Positivo si el valor es >0.4

**Discusión:** La púrpura trombótica trombocitopénica es una microangiopatía trombótica caracterizada por anemia hemolítica y trombocitopenia secundaria a la formación de microtrombos que provoca daño orgánico de intensidad variable y que puede llegar a ser fatal si no se adoptan medidas terapéuticas urgentes. La importancia en la rápida sospecha en un laboratorio de urgencias juntando las pruebas bioquímicas con el hemograma que muestran trombopenia severa con anemia hemolítica Coombs directo negativo, esquistocitos en sangre periférica, etc., hacen del laboratorio un elemento esencial para guiar a los clínicos hacia un posible diagnóstico y el establecimiento de medidas terapéuticas urgentes mientras se confirma la patología.

697

### LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PRIMARIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Alonso Fernández, S. Alcover Sáez, R. Arroyo Montañés, N. Estañ Capell, A. Hernando Espinilla, F. Tortosa Marín.

*Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.*

**Introducción:** La leucemia de células plasmáticas es una neoplasia hematológica muy poco frecuente, pero con un pronóstico muy desfavorable. Sólo el 5% de pacientes con mieloma múltiple sufren una transformación hacia una leucemia de células plasmáticas secundaria (LCPs), el resto corresponden a casos *de novo* (60-70%) y se les denomina leucemia de células plasmáticas primaria (LCPp). Para su diagnóstico se requiere de la presencia de  $\geq 5\%$  de células plasmáticas (CP) mediante recuento en frotis de sangre periférica (SP) según el nuevo consenso de 2021 del *International Myeloma Working Group* (IMWG) (1).

**Exposición del caso:** Paciente varón de 69 años acude a su médico de cabecera por cuadro constitucional con debilidad en miembros superiores. Desde Atención Primaria solicitan una analítica completa. El **hemograma** mostró anemia con hemoglobina de 8,5g/dL y plaquetopenia de  $101 \times 10^9/L$  por lo que se procede a la revisión del frotis de SP observándose un 15% de células de pequeño-mediano tamaño con núcleo excéntrico y citoplasma intensamente basófilo compatibles con CP (Imagen1) y, además, fenómeno de Rouleaux (Imagen2). En la **bioquímica**, se observa un aumento significativo del calcio (9,85mg/dL) y de proteínas totales (10,7g/dL). Tras estos hallazgos, se informa al servicio de Hematología y, desde allí, se contacta con el paciente para realizar estudio completo de gammopatías por sospecha de LCPp.

Con respecto a la **médula ósea (MO)**, ésta se encuentra empacquetada, obteniendo un aspirado sin grumo, por lo que se realiza la visualización morfológica al microscopio sobre la impronta de la biopsia, observándose un 85% de CP con características atípicas (vacuolas, anisocitosis y binuclearidad) que desplaza al resto de series hematopoyéticas. Los resultados de la citometría de flujo en MO y SP (tabla 1) muestran un 76% células plasmáticas con marcadores aberrantes con monoclonalidad kappa que, más tarde, se confirma con el estudio inmunohistoquímico en Anatomía Patológica.

En el **proteinograma** se observa un componente monoclonal de IgG-kappa de 4,8g/dL (44,8%) con un ratio kappa/lambda de 424,77. Además, en la inmunofijación en orina se identificó un componente de cadenas ligeras kappa

libre de 905mg/24h.

Las **pruebas de imagen** detectaron lesiones óseas con componente de partes blandas en húmeros, fémures y vértebras intercostales por invasión medular.

A espera de resultados de la **citogenética**, el estudio integrado concluye con el diagnóstico definitivo de LCPp y se opta por ingresar al paciente para comenzar tratamiento dirigido según protocolo.

**Discusión:** La LCPp, aunque infrecuente, es una neoplasia que debe ser detectada con urgencia debido a su evolución altamente agresiva y su baja supervivencia en ausencia de tratamiento. El laboratorio clínico cumple un papel fundamental como primer eslabón en el reconocimiento de esta patología, así como en su posterior caracterización, mediante proteinograma e inmunofijación, con el fin de comenzar el tratamiento más específico con la mayor rapidez posible. Esto adquiere mayor peso teniendo en cuenta que las nuevas guías del IMWG han reducido el punto de corte diagnóstico de LCP a  $\geq 5\%$  de CP en SP, respecto al  $\geq 20\%$  y/o valor absoluto  $\geq 2.0 \times 10^9/L$  incluido en los criterios diagnósticos anteriores del IMWG de 2012 (2).

#### Bibliografía:

1. Fernández de Larrea C. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer Journal*, 11(12):192, 2021.
2. Fernandez de Larrea C. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 27, 2013, 780–791.

698

### LINFOMA DE BURKITT O LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B: IMPORTANCIA DE LA TRANSLOCACIÓN DE C-MYC

A. Pérez-Aradros Marín, T. Zudaire Fuertes, B.A. Campeny Nájera, P.M. Hernández Pérez, M. Garrido Contreras, A.I. Díez Peña, S. Fernández Landázuri, A. Esteban Figuerola.

*Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.*

**Introducción:** El linfoma de Burkitt (LB) se define como una neoplasia agresiva de células B maduras de tamaño mediano, fenotipo característico CD10+, BCL6+, BCL2 -/ débil, Ki67 alto (>95%) y translocación IG::MYC, cuyas células blásticas pueden contener vacuolas y citoplasma intensamente basófilo. En ocasiones, es necesario diferenciarlo del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). Grupo molecular, genética y morfológicamente muy heterogéneo que puede diferenciarse por presentar linfocitos de tamaño mediano a grande con núcleo redondo a ovoide y cromatina vesicular. Se presenta un caso en el que fue necesario realizar un diagnóstico diferencial entre LB y LDCGB leucemizado.

**Exposición del caso:** Varón de 66 años derivado a urgencias por dolor dental de 1 mes de evolución en tratamiento con antibiótico y analgésicos sin mejoría. Se palpa una adenopatía dolorosa, blanda y laterocervical izquierda. La biopsia de la mucosa del paladar y encía vestibular muestra un infiltrado linfocito monomorfo con imagen en "cielo estrellado" de células de mediano a gran

tamaño, con escaso citoplasma y núcleo redondeado, vesiculoso, con varios cromocentros y en ocasiones con nucléolo visible. El estudio inmunohistoquímico (IHQ) resulta positivo para CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10+ (positividad parcheada >30%), BCL2+ y Ki67: 98%. El estudio histológico e IHQ son consistentes con LDCGB subtipo centro-germinal. Días después el paciente regresa a urgencias por astenia e ingresa en Hematología por empeoramiento del estado general. Se realiza la extensión de sangre periférica que muestra: 26% neutrófilos, 39% linfocitos, 7% monocitos, 1% basófilos, 27% de linfocitos de tamaño grande, aberrancia citoplasmática y nucléolo prominente; manteniendo la impresión diagnóstica anterior. En el estudio de médula se aprecia una infiltración por un 43,5% de linfocitos atípicos con frecuentes vacuolas citoplasmáticas y fenotipo CD20+, CD19+, CD79b+, CD22+, FMC7+, CD200-, CD11c-, CD5-, CD10-, CD34-, CD38-, CD43-, CD23-, CD123-, CD103-, Lambda intenso. Con todo ello la impresión diagnóstica pasa a ser de LDCGB leucemizado, no pudiéndose descartar LB. Posteriormente, se realizó estudio mediante técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) con presencia de translocación de c-MYC y ausencia de translocación de BCL2 y BCL6; con el consiguiente diagnóstico final de LB de morfología no clásica.

**Discusión:** El diagnóstico diferencial entre LDCGB y LB puede llegar a ser un desafío. En nuestro caso, la morfología atípica con expresión de BCL2+ y citometría negativa para CD38 y CD43 apoyan el diagnóstico de LDGCB, sin embargo, la presencia de vacuolas citoplasmáticas, el patrón en cielo estrellado y la positividad para CD10 por IHQ (aunque parcial) sugieren LB. La clasificación WHO 2022 indica que en caso de morfología dudosa LDCGB/LB, con CD10+ y Ki67 muy elevado, la presencia de translocación de c-MYC implica el diagnóstico de LB independientemente de la morfología clásica, en ausencia de reordenamientos de BCL2 y BCL6. Vemos así como, el diagnóstico integrado de la morfología, IHQ, citometría y especialmente la genética, resulta esencial para el correcto diagnóstico y posterior manejo terapéutico de los pacientes, ya que, el diagnóstico de LB implica una intensificación del tratamiento de quimioterapia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

#### Bibliografía:

- Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748.

699

### LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN LÍQUIDO ASCÍTICO DIAGNOSTICADO EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

R.J. García Martínez<sup>1</sup>, C. Saenz-Gea<sup>2</sup>, F. Pons Vidal<sup>1</sup>, M. Ormazabal Monterrubio<sup>1</sup>, L. Perris Serra<sup>2</sup>, V. Matín-Riera<sup>2</sup>, C. González Samperio<sup>1</sup>, C. Ramirez-Serra<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander;

<sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.

**Introducción:** El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo, el más prevalente dentro de este grupo. Los pacientes con DLBCL se clasifican en estadio limitado (estadios I o II) o estadio avanzado (estadios III o IV). El linfoma no Hodgkin

es común entre los 65 y los 74 años. Está producido por translocaciones cromosómicas, mutaciones o deleciones en las células B, las células T o las células NK. Las alteraciones en BCL-2 y BCL-6 se asocian con DLBCL.

**Exposición del caso:** Paciente varón de 64 años con antecedentes de cardiopatía isquémica, trombosis crónica de vena porta, hipertensión arterial esencial y dislipemia. Acude a urgencias de su hospital comarcal por dolor abdominal, secundario a aumento de contenido ascítico. Durante su ingreso presentó bacteriemia por *Listeria monocytogenes*, orientada como probable foco abdominal. Asimismo, presentó peritonitis bacteriana espontánea (PBE), sin aislamiento de germen al cultivo, con remisión de neutrofilia en análisis de control de líquido ascítico. Se decidió traslado al hospital universitario Vall d'Hebrón.

A su llegada presentó buen estado general destacando en la exploración ascitis y esplenomegalia, por lo que se solicitó paracentesis diagnóstica al laboratorio de urgencias. El líquido ascítico, procesado en el analizador AU5800 (Beckman Coulter®), presentó una concentración de proteínas <1.5 g/dL, albúmina <0.8 g/dL y lactato deshidrogenasa 149 U/L. El análisis citológico se realizó con el citómetro de flujo XN-1000 (Sysmex®), donde se obtuvo una concentración de 1256 células nucleadas/μL. Se realizó una diferenciación por microscopía óptica, tras una citocentrifugación y tinción May Grünwald-Giemsa, observando un 100% de linfocitos con morfología atípica, una relación núcleo/citoplasma elevada, nucléolo muy marcado y citoplasma fuertemente basófilo. Además, se observan células hematológicas con mitosis desordenadas. Se decidió ampliar estudio de inmunofenotipo, donde se confirmó la presencia de un 97,06 % de linfocitos B clonales de tamaño medio/grande con expresión aberrante de CD10 y expresión intensa de CD38. Este patrón inmunofenotípico sugiere afectación por linfoma B de origen centro-germinal. El paciente ingresó en el Servicio de Hematología, donde se realizó aspirado de médula ósea concluyendo que presentaba DLBCL en estadio IV, con BCL2 y MYC positivas, translocación (8;14) y reordenamiento de MYC. A pesar de iniciar tratamiento, el paciente fue *éxitus* mes y medio después de la aparición de los primeros síntomas.

**Discusión:** La ascitis puede ser primer síntoma de neoplasias hematológicas, produciéndose a través de mecanismos que incluyen la alteración del drenaje linfático debido a la obstrucción por ganglios linfáticos agrandados, obstrucción venosa, infección o radioterapia. Un diagnóstico rápido del DLBCL es esencial, ya que la proliferación de células tumorales es tan rápida puede provocar síndrome de lisis tumoral. Es importante el reconocimiento citológico de las células atípicas de origen hematológico por parte del especialista de laboratorio para poder orientar correctamente el estudio hacia inmunofenotipaje. El análisis de líquidos serosos tiene un gran valor añadido para conocer la posible etiología del derrame en un tiempo de respuesta corto, y diagnosticar la enfermedad de base del paciente pudiendo tomar la decisión clínica adecuada.

#### Bibliografía:

- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):74-87. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.006. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29167021.
- Choudhary Z, Gupta P, Kumar MU. Burkitt's Lymphoma in HIV- Positive Child: Diagnostic Ascitic Fluid Cytology. *J Clin Diagn Res*. 2017 Jan;11(1):EL01-EL02. doi: 10.7860/JCDR/2017/24425.9137. Epub

2017 Jan 1.

- Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol.* 2006 May;34(5):335-47. doi: 10.1002/dc.20432.

700

## MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

I. Moral Presa, C. Urrutia González, M. Luquin Irigoyen, E. Barbón Alonso, M. Ordoñez Marina, L. Armesto Aguado.

*Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.*

**Introducción:** Las microangiopatías trombóticas (MAT) representan un grupo heterogéneo de entidades graves y potencialmente mortales definidas por un patrón de lesión de las células del endotelio vascular. Se caracterizan por una serie de hallazgos característicos que incluyen trombocitopenia periférica, anemia hemolítica mecánica, LDH elevada, haptoglobina disminuida y esquistocitos en sangre periférica, además de daño orgánico de intensidad variable.

Se han reconocido dos entidades principales con fisiopatología distinta: la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) causada por déficit de la proteína ADAMTS-13 y el síndrome urémico hemolítico (SHU) causado por la desregulación del complemento. Además, también existe un grupo de MAT asociadas a causas secundarias como fármacos, neoplasias o infecciones.

**Exposición del caso:** Varón de 74 años, diagnosticado en 2015 de plasmocitoma solitario tratado con radioterapia, con posterior progresión a mieloma múltiple. En 2022 inicia tratamiento con daratumumab, bortezomib y dexametasona (DvD) por la progresión del mieloma, y en febrero de 2023, tras sufrir una fractura de fémur, se decide el cambio a carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd).

En el día +15 del ciclo de KRd se realiza una analítica sanguínea de control en la que se objetivan anemia y trombopenia, con presencia de 4-6 esquistocitos por campo en la extensión de sangre periférica. En cuanto a los parámetros bioquímicos, se observa un aumento de LDH y bilirrubina a expensas de la indirecta, así como un nivel indetectable de haptoglobina y fallo renal agudo. Estos hallazgos llevaron a la sospecha de MAT por lo que se procede a su ingreso para continuar con el diagnóstico etiológico.

Los niveles de ADAMTS-13 fueron normales y no se detectó la toxina Shiga, descartando por lo tanto, la PTT y el SHU.

Se comenta el caso con nefrología y ante la sospecha de una MAT secundaria al tratamiento con el fármaco Carfilzomib, se decide su sustitución por Eculizumab.

La MAT secundaria a inhibidores del proteasoma ha sido ya descrita en la literatura encontrándose entre los posibles efectos adversos de baja incidencia, pudiendo aparecer en un paciente entre 10000.

Tras el cambio a Eculizumab, se somete al paciente a varios ciclos de hemodiálisis. A los 14 días del ingreso, se corrige la función renal y mejora el recuento de plaquetas, por lo que se decide su alta.

**Discusión:** El papel del laboratorio es de gran importancia debido a que la observación de la morfología de los eritrocitos de un frotis sanguíneo es fundamental

para detectar las anemias hemolíticas microangiopáticas. Este tipo de anemia se caracteriza por la presencia de esquistocitos en sangre periférica cuya detección orienta al diagnóstico precoz de estas entidades.

Las pruebas realizadas en el laboratorio acompañadas de la clínica del paciente, son de gran ayuda para el clínico a la hora de diagnosticar y hacer un seguimiento correcto del tratamiento. La MAT inducida por Carfilzomib podría subestimarse en la práctica clínica, por lo que debería tenerse en cuenta para poder diagnosticar y tratar precozmente este síndrome potencialmente mortal.

### Bibliografía:

- Toshiki Terao, Carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy is underestimated in clinical practice: A report of five patients and literature review, *Leukemia & Lymphoma*, volumen 63-5, 2022.
- Gavriilaki Eleni, Genetic and Functional Evidence of Complement Dysregulation in Multiple Myeloma Patients with Carfilzomib-Induced Thrombotic Microangiopathy Compared to Controls, *Journal of Clinical Medicine (JCM)*, volumen 11-12, 2022.

701

## PACIENTE CON NEUTROFILIA PERSISTENTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. López Molina<sup>1</sup>, G. Celma Obiols<sup>1</sup>, V. Aguadero<sup>1</sup>, B. Gutierrez Lobato<sup>1</sup>, M.Á. Miguel Ángel<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>CLILAB Diagnostics, Sant Joan Despí; <sup>2</sup>CLILAB Diagnostics, Vilafranca del Penedès.

**Introducción:** La leucemia neutrofilica crónica (LNC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica *BCR-ABL* negativa, poco frecuente que cursa con un incremento persistente de neutrófilos en sangre periférica (SP), menos de 10% de formas inmaduras, sin presentar monocitosis, eosinofilia ni basofilia. En médula ósea (MO) hay hiperplasia a expensas de granulocitos maduros y hepatoesplenomegalia. Se presenta en pacientes de avanzada edad, con una media de edad en el diagnóstico de 66 años y una prevalencia mayor en hombres. La LNC se manifiesta con un síndrome constitucional, con fatiga, dolor óseo, prurito o hematomas, pero en la mayoría de casos se trata de un hallazgo incidental en pacientes asintomáticos, los cuales presentan de forma persistente un incremento del número de neutrófilos en SP sin causas secundarias aparentes. La supervivencia es variable, con una media de 20-30 meses y una supervivencia a los 5 años del 28%.

**Exposición del caso:** Paciente de 72 años fumador de un paquete al día, sin antecedentes médicos conocidos que acude derivado del médico de familia al servicio de hematología clínica por alteración en la analítica. El paciente presenta una leve neutrofilia y poliglobulia (analítica marzo 2021; TABLA 1). Se le realiza un estudio del gen *BRC-ABL*, así como de *JAK2*, siendo ambos estudios negativos. La alteración analítica se considera secundaria al tratarse de un paciente fumador y se le realiza un control anual. En la siguiente analítica (abril 2022) presenta un incremento de neutrófilos con un 8% de metamielocitos y 1% de blastos en SP. Se contacta con hematología clínica para informar del incremento de leucocitos. Al paciente se le realiza un estudio de MO para descartar una patología hematológica. En MO se observa un incremento de la serie granulocítica

sin observar cambios displásicos. Los estudios de biología molecular en MO (*JAK2* y *BCR-ABL*) fueron negativos. Se decide ampliar un estudio de NGS de neoplasia mieloide en MO donde se detectan variantes patogénicas en *CSF3R*, *SRSF2*, *SETBP1* y *ASXL1*.

Se cataloga como una LNC e inicia tratamiento con hidroxiurea. El paciente presenta empeoramiento de la clínica y un importante incremento del número de leucocitos y disminución de plaquetas (TABLA 1). Finalmente es exitus a los 12 meses del diagnóstico.

	LEUCOCITOS	NEUTRÓFILOS	PLAQUETAS
<b>MARZO 2021</b>	13,33 x10 <sup>9</sup> /L (VR1,7-5,7 x10 <sup>9</sup> /L)	9,71 x10 <sup>9</sup> /L (VR: 1,7-5,7 x10 <sup>9</sup> /L)	155 x10 <sup>9</sup> /L (VR: 140-400 x10 <sup>9</sup> /L)
<b>ABRIL 2022</b>	55,5 x10 <sup>9</sup> /L (VR1,7-5,7 x10 <sup>9</sup> /L)	49x10 <sup>9</sup> /L (VR1,7-5,7 x10 <sup>9</sup> /L)	136 x10 <sup>9</sup> /L (VR: 140-400 x10 <sup>9</sup> /L)
<b>ABRIL 2023</b>	163,25 x10 <sup>9</sup> /L (VR1,7-5,7 x10 <sup>9</sup> /L)	142,34 x10 <sup>9</sup> /L (VR1,7-5,7 x10 <sup>9</sup> /L)	18 x10 <sup>9</sup> /L (VR: 140-400 x10 <sup>9</sup> /L)

TABLA 1: evolución analítica del paciente.

**Discusión:** La LNC es una patología maligna hematológica muy poco frecuente. El diagnóstico diferencial se debe realizar con causas secundarias de neutrofilia como procesos inflamatorios, infecciosos o neoplasias. En caso de neutrofilia persistente y habiendo descartado las causas secundarias, se debe solicitar estudios citológicos y moleculares en SP y en MO. Recientemente la organización mundial de la salud ha incluido en los criterios de diagnóstico la presencia de mutaciones en el gen *CSF3R*. En nuestro caso la orientación por parte del laboratorio fue clave para ampliar estudios al paciente y realizar un diagnóstico.

#### Bibliografía:

- Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2022 update on diagnosis, genomic landscape, prognosis, and management. *Am J Hematol.* 2022 Apr;97(4):491-505.

## 702

### PACIENTE GASTRECTOMIZADO CON PRESENCIA DE LEVADURAS EN SANGRE PERIFÉRICA

A. Sierra Rivera<sup>1</sup>, V.A. Maroto Chacón<sup>2</sup>, X. Galiana Vallés<sup>1</sup>, M.A. Elia Martínez<sup>1</sup>, Á. Férrez Martí<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia; <sup>2</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

**Introducción:** La presencia de levaduras en sangre periférica no es algo habitual, sin embargo, existen varias especies capaces de generar una infección fúngica sistémica, como es el caso de *Candida parapsilosis*, que en los últimos años se está considerando un patógeno emergente.

*C. parapsilosis* es un complejo formado por tres especies: *C. parapsilosis sensu stricto*, *Candida orthopsilosis* y *Candida metapsilosis*, que se diferencian en la virulencia y la susceptibilidad antifúngica. Este microorganismo ha sido aislado en la piel y las uñas de manos del personal de enfermería y de otros profesionales sanitarios, también en catéteres intravasculares y en líneas de nutrición parenteral. Las principales formas de presentación son infecciones superficiales, aunque también pueden producir infecciones

sistémicas que pueden llegar a comprometer la vida del paciente.

A continuación se describe el caso de un paciente gastrectomizado en cuya sangre periférica se observó la presencia de levaduras.

**Exposición del caso:** Se presenta el caso de un varón de 56 años que ingresa en el servicio de digestivo por presentar una úlcera duodenal activa asociada a gran componente inflamatorio, de la que posteriormente tuvo que ser intervenido realizándosele una gastrectomía subtotal laparoscópica.

Tras la intervención, el paciente sufrió un episodio febril de 39°C motivo por el que se solicitó una analítica. El autoanalizador DXH900 de Beckman Coulter® mostró un scattergrama anómalo con alarma de blastos en área mieloide, por lo que se realizó un frotis de sangre periférica por el método de May-Gründwald Giemsa en el que se observaron unas estructuras ovaladas en el interior de neutrófilos y monocitos, así como en el espacio extracelular. Dichas estructuras se disponían de manera aislada, agrupadas y formando pseudohifas. Además, en el canal de eritroblastos que proporcionó el autoanalizador se observó una distribución atípica, con señales en el borde inferior izquierdo.

El laboratorio informó de la presencia de levaduras en sangre periférica, y los hemocultivos resultaron positivos para *C. parapsilosis* a las 48h. Como tratamiento se le pautó fluconazol intravenoso durante 2 semanas y posteriormente por vía oral, hasta que el nuevo hemocultivo negativizara. En los días posteriores a la detección se realizó la revisión de hemogramas, scattergramas, canal de eritroblastos y frotis de sangre periférica en los que no se evidenciaron hallazgos fuera de la normalidad.

**Discusión:** *C. parapsilosis* es un microorganismo diploide morfológicamente caracterizado por células redondeadas, ovales o alargadas y con producción de pseudohifas. Es importante destacar que los individuos inmunocomprometidos y los que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos tienen mayor riesgo de infección por *C. parapsilosis*.

El papel del laboratorio es de vital importancia a la hora de conocer las diferentes alarmas proporcionadas por los autoanalizadores y la interpretación de los diferentes canales que estos ofrecen, con el fin de detectar patrones atípicos sugestivos de alteraciones menos frecuentes. En conclusión, la detección de levaduras en el frotis puede ser determinante a la hora de establecer el diagnóstico precoz y así favorecer la rápida instauración de un tratamiento antifúngico, en ocasiones previo al crecimiento de los hongos en el hemocultivo.

#### Bibliografía:

- Trofa D, et al. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(4):606-625. doi:10.1128/CMR.00013-08
- Butler G, et al. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes. *Nature.* 2009;459(7247):657-662. doi:10.1038/nature08064
- Safdar A, et al. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(1):11-16. doi:10.1016/s0732-8893(02)00423-6

703

**PARAPRESIA BILATERAL EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE**

S. Torres Robledillo, R.J. García Martínez, M. Ormazabal Monterrubio, P. Martín Audera, B.A. Lavin Gómez.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Introducción:** El Mieloma Múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Sin embargo, la infiltración del sistema nervioso central (conocida como mielomatosis leptomenígea) es una entidad poco frecuente y grave, afectando al 1% de los pacientes. Se caracteriza por la presencia de células plasmáticas en el líquido cefalorraquídeo, así como por síntomas neurológicos derivados.

**Exposición del caso:** Mujer de 52 años, diagnosticada en 2022 de Mieloma Múltiple IgG Lambda, con componente monoclonal en suero de 6,64 g/dL, refractario a 5 líneas de tratamiento. En Febrero de 2023 es sometida a Haplo-TPH.

Ingresó dos meses más tarde por mal control de dolor a nivel lumbar y paraparesia severa de las extremidades inferiores de tres días de evolución, así como déficit visual en ojo izquierdo de varios meses de evolución.

Ante una primera sospecha de compresión medular se realiza un RMN urgente, en la cual no se observan hallazgos que justifiquen la sintomatología de la paciente.

Se amplía estudio mediante punción lumbar enviándose las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) a los laboratorios de urgencias de Microbiología y Bioquímica. Mientras que el estudio microbiológico resultó negativo, la proteinorraquia fue ligeramente positiva (78 mg/dL) y en el conteo del LCR en cámara de Fuchs-Rosenthal, se observaron hasta 10 células/ $\mu$ L. Debido a esto, se decidió citocentrifugación posterior y tinción con May-Grünwald Giemsa, permitiendo la observación de elementos compatibles con células plasmáticas. Tras este hallazgo, se amplía en el laboratorio de hematología estudio inmunofenotípico del LCR, que confirma la presencia de células plasmáticas (64%).

A pesar de recibir dos dosis de terapia intratecal, finalmente se decidió límite del esfuerzo terapéutico.

**Discusión:** La afectación del sistema nervioso central por Mieloma Múltiple (mielomatosis meníngea) es una entidad rara, cuyo origen se desconoce. Los síntomas clínicos asociados son de índole neurológica como cefaleas, déficit visual y debilidad en extremidades, pudiendo llegar a paraplejias o ataxias.

Debido a la baja frecuencia de esta complicación, en ocasiones puede no ser sospechada como primera causa de la sintomatología.

Por ello, el estudio citomorfológico urgente del LCR en el laboratorio de aquellos pacientes con mieloma múltiple y síntomas compatibles, es crucial para el diagnóstico precoz de mielomatosis leptomenígea.

704

**PSEUDOTROMBOCITOPENIA ASOCIADA A MÚLTIPLES ANTICOAGULANTES EN EL CONTEXTO DE TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Á. Collado Pérez, A. Martínez De Prado, J. Uriarte Carpio, I. Benito Lorenzo, I. Santos Díez, S. García Muñoz, L. Martínez Salazar, M.C. De La Prieta Ferrero.

*Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.*

La formación de agregados plaquetarios (AP) *in vitro* conduce a un falso descenso del número de plaquetas determinadas por los autoanalizadores. Esta pseudotrombopenia se produce con mayor frecuencia en presencia de ciertos anticoagulantes como el etilendiaminotetraacético (EDTA), habitualmente empleado en muestras para el recuento plaquetario. En estos casos, es habitual solicitar una muestra con anticoagulantes alternativos, como citrato de sodio o heparina de litio para el recuento plaquetario.

Sin embargo, el empleo de estos anticoagulantes alternativos no está exento de interferencias. También se pueden generar AP en presencia de citrato o heparina. El caso expuesto a continuación trata de una paciente que presenta AP en todos los anticoagulantes probados, en el contexto de una púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI).

**Exposición del caso:** Mujer de 41 años sin antecedentes de interés que acude a urgencias por metrorragias abundantes y hematomas. En ese momento, el autoanalyzer cuantifica 21.000 plaquetas/ $\mu$ L en el tubo de EDTA. Ante este resultado se revisa el frotis manualmente y se observa trombopenia y AP. Asimismo, se realiza el recuento en tubo de citrato y se cuantifican 11.000 plaquetas/ $\mu$ L. La paciente queda ingresada y se le solicita un estudio de laboratorio ampliado de hemostasia sin hallazgos significativos.

Durante su ingreso se le diagnostica una PTI y se inicia el tratamiento con corticosteroides. En las analíticas de control se sospecha la presencia de AP y se decide realizar el recuento por microscopía y en un tubo de heparina de litio, además de los tubos de EDTA y citrato. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Técnica	Día 1	Día 2	Día 4	Día 5
EDTA	21.000/ $\mu$ L	9.000/ $\mu$ L	26.000/ $\mu$ L	93.000/ $\mu$ L
Citrato	11.000/ $\mu$ L	11.000/ $\mu$ L	13.000/ $\mu$ L	13.000/ $\mu$ L
Heparina		39.000/ $\mu$ L	101.000/ $\mu$ L	106.000/ $\mu$ L
Recuento manual		56.000/ $\mu$ L	135.000/ $\mu$ L	151.000/ $\mu$ L

**Tabla 1.**

En el frotis de sangre periférica se observan plaquetas de gran tamaño que forman AP en los tubos con EDTA, citrato y heparina, así como satelitismo plaquetario en neutrófilos. Como en estos tubos se encuentran AP, se descarta realizar un recuento automatizado posteriormente para su seguimiento, optando por el recuento manual en sangre capilar sin anticoagulantes.

**Discusión:** Esta paciente presenta trombocitopenia de repetición causada por su PTI, que además se ve artefactada por la presencia de AP en los tubos comúnmente utilizados para el recuento plaquetario.

Se han reportado casos similares en los que se podría



producir agregación *in vitro* frente a múltiples anticoagulantes incluyendo EDTA, citrato, heparina y oxalato. En el caso del EDTA y citrato, se sabe que su acción quelante del calcio revela epítomos que se encuentran ocultos, pudiendo ser reconocidos por anticuerpos. En cuanto a la heparina, se cree que su unión al factor 4 plaquetario puede causar su reconocimiento por anticuerpos pudiendo producir su agregación.

Aunque de manera habitual la trombopenia se confirma con un tubo de citrato o heparina, no se puede descartar la presencia de AP al usar tubos con múltiples anticoagulantes, sobre todo, si de ello depende la decisión de transfundir. Por tanto, ante la duda se debería realizar un recuento manual que confirme la trombopenia.

#### Bibliografía:

1. Kovacs F, Varga M, Pataki Z, Rigo E. Pseud thrombocytopenia with multiple anticoagulant sample collection tubes. *Interv Med Appl Sci*. diciembre de 2016;8(4):181-3.
2. Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, Lippi G, Mullier F. Pseud thrombocytopenia-A Review on Causes, Occurrence and Clinical Implications. *J Clin Med*. 4 de febrero de 2021;10(4):594.
3. Zhong L, Chadha J, Ameri A. A Curious Case of Pseud thrombocytopenia due to In Vitro Agglutination. *Case Rep Hematol*. 2020;2020:6236350.

## 705

### RECIÉN NACIDO CON TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO ASOCIADO A SÍNDROME DE DOWN

M. Molina Fernández-Posse, G. Bonmatí Torres, G. Del Campo Balguerías, M. García González, J. Guillén Reyes, L. López Verde, J. Povedano Rosa, F.A. González Fernández.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** La mielopoyesis anormal transitoria (TAM) es diagnosticada en un 10% de los recién nacidos con Síndrome de Down (SD). Dentro de la proliferación mielóide asociada a SD la WHO reconoce la TAM y la leucemia mielóide aguda (AML) asociada a SD que se diferencian de otras leucemias agudas por características morfológicas, inmunofenotipo, genética y clínica.

**Exposición del caso:** Varón de 5 días derivado a UCI neonatal por leucocitosis. En el hemograma destacan leucocitosis ( $44,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), trombocitosis ( $642 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) e imágenes alteradas del scatter con lectura incorrecta de poblaciones leucocitarias y la imagen característica de agregados de plaquetas. La muestra es insuficiente para la realización del estudio citológico de sangre periférica por lo que se solicita nueva muestra. En la bioquímica en suero destaca el perfil hepático alterado (bilirrubina total 14 mg/dL [1,5-12], bilirrubina directa 0,59 mg/dL [0-0,21], ALT 85 U/L [5-25], AST 97 U/L [5-60], LDH 4111 U/L [0-1327]).

En la nueva muestra remitida se mantienen leucocitosis ( $32,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y trombocitosis ( $675 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Además, se comunica la sospecha de trisomía 21 (T21).

En el frotis de sangre periférica se observan 32% de blastos de tamaño mediano, núcleo redondeado con cromatina laxa y varios nucléolos, citoplasma escaso y basófilo con prolongaciones citoplasmáticas en forma de blebs sugestivos de la línea megacariocítica. Serie mielóide sin signos de disgranulopoyesis. Serie roja con presencia

de eritroblastos y frecuentes dianocitos, algunos hematíes crenados y cuerpos de Howell-Jolly. Plaquetas grandes dismórficas, aislados megacariocitos y núcleos desnudos de megacariocitos.

La presencia de plaquetas dismórficas y blastos sugestivos de megacarioblastos con el supuesto SD establecen como principal sospecha clínica la TAM.

El estudio de inmunofenotípico detecta un 27,77% de blastos (CD45+débil, CD34-, CD117+) con marcadores de línea megacariocítica (CD61/41+ y CD42a+), coexpresión de marcadores de línea eritroide (CD36+ y CD71+) y expresión aberrante de CD7 heterogéneo (+26%). Inmunofenotipo característico de megacarioblastos que apoya la sospecha de TAM.

El estudio molecular de aneuploidias y el estudio citogenético convencional detectan la T21 confirmando el diagnóstico de SD.

Se mantiene una actitud expectante dada la estabilidad clínica del paciente, no se realiza aspirado de médula ósea para estudio de *GATA1* (mutación necesaria con T21 para diagnóstico de TAM).

Al mes del ingreso el hemograma y el perfil hepático se habían normalizado. Actualmente se desconoce si continúa con seguimiento hematológico.

**Discusión:** La TAM es un estado preleucémico diagnosticado en los 3-7 días de vida. Presenta una clínica variable en función del tamaño del clon *GATA1*, lo más común trombocitopenia/ trombocitosis, leucocitosis y hepatoesplenomegalia. En la mayoría de los casos es un proceso autolimitado con extinción clonal en 3-6 meses. Sin embargo, el 10% de los casos evoluciona a AML.

Actualmente no hay ningún factor predictivo de la evolución de TAM a AML, se recomienda seguimiento con hemograma y frotis periódicos los primeros 5 años.

La presencia de T21 con mutación *GATA1* es patognomónico de TAM.

Muy importante considerar siempre TAM si se observan blastos en el frotis de un recién nacido, especialmente si hay sospecha o diagnóstico de T21.

#### Bibliografía:

- Bain BJ, Bene MC. Morphological and immunophenotypic clues to the WHO categories of acute myeloid leukaemia. *Acta Haematol*. 2019;141(4):232-244.
- Bhatnagar N., Nizery L., Tunstall O., Vyas P., Roberts I. (2016). Transient abnormal myelopoiesis and AML in down syndrome: An update. *Curr. Hematol. Malig. Rep*. 11 (5), 333-341.

## 706

### SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA TRAS TERAPIA CAR-T: UN ABORDAJE DESDE EL LABORATORIO CLÍNICO

M.D.L.Á. Gómez García, A. Guerra Martinuzzi, M. Fernández Díaz, J.B. Ortolá Devesa.

*Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.*

**Introducción:** La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) es una inmunoterapia celular genéticamente modificada con utilidad emergente en un amplio espectro de neoplasias malignas hematológicas y

Días post-segunda infusión Valores de referencia		Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 12	Día 13	Día 14	Día 15
Ferritina	10-295 ng/mL	6287	24607	>82500	50184	24636	15845	12449	12656
Proteína C reactiva	0,0-0,33 mg/dL	2,106	3,696	4,173	2,830	0,519	0,370	0,260	0,186
Interleucina-6	0-5 pg/mL	32,1	4621	5438	-	-	27,5	20,7	-
CD25	158-623 U/mL	-	-	10313	17246	6159	4826	3888	3347
Creatinina	0,4-1,1 mg/dL	0,6	0,65	0,74	0,73	0,52	0,47	0,47	0,42
Alanina aminotransferasa	14,0-59,0 U/mL	69	359	280	225	99	101	127	193
Fibrinógeno	150-400 mg/dL	284	246	226	192	117	119	130	127
Triglicéridos	27-150 mg/dL	-	155	249	283	-	459	446	-

(Comunicación 706)

de órganos sólidos. Entre sus principales complicaciones se encuentran el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la neurotoxicidad, para las cuales el laboratorio tiene un papel indispensable en el diagnóstico, predicción de la gravedad y monitorización.

**Exposición del caso:** Mujer de 62 años diagnosticada en 2013 de mieloma múltiple Bence-Jones kappa estadio III-A, sin otros antecedentes de interés. Ingresa para terapia CAR-T anti-BCMA como uso compasivo tras siete líneas de tratamiento, realizando linfodepleción previa. Tras el segundo ciclo de infusión, la paciente comienza con fiebre (38,6 °C), instaurando antibioterapia empírica. Se suspende la tercera infusión y se administra Tocilizumab por sospecha de SLC. Por ello, se monitorizan los siguientes parámetros:

El sexto día post-segunda infusión se inicia dexametasona (10mg/6h). Al día siguiente, tras el aumento de la ferritina se duplica la dosis, se inicia Anakinra y se traslada a UCI por síndrome de activación macrofágica. A lo largo de los siguientes días la paciente presenta mejoría, descienden los niveles de ferritina y demás parámetros. Tras 26 días de ingreso, solicita el alta voluntaria.

**Discusión:** El síndrome de activación macrofágica es una complicación asociada a la terapia CAR-T, englobado dentro de los síndromes hemofagocíticos. A pesar de su baja prevalencia, es muy importante su detección precoz debido a su elevada mortalidad. En este síndrome se produce un estado de hiperinflamación, derivado de la liberación masiva de citoquinas, que conlleva una activación macrofágica exacerbada, con elevación de reactantes de fase aguda. Su diagnóstico se establece por la presencia de al menos cinco criterios clínico-analíticos descritos en el protocolo HLH-2004.

#### Criterios Clínico-Analíticos (HLH-2004)

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias (al menos dos series hematopoyéticas)
- Hipertrigliceridemia >265 mg/dL y/o Hipofibrinogenemia <150 mg/dL
- Hemofagocitosis en tejidos
- Disminución/Ausencia de actividad citotóxica NK
- Ferritina >500 ng/mL
- CD25 ≥2400 U/mL

Este cuadro multisistémico hace imprescindible la monitorización de marcadores inflamatorios, especialmente la ferritina, pues valores superiores a 10000 ng/mL hacen muy sugestivo su diagnóstico. También es importante el seguimiento de la función renal, hepática, hemograma, coagulación y valoración del estado neurológico. Esto

hace necesario un abordaje multidisciplinar, implicando los Servicios de Medicina Intensiva, Hematología, Neurología, sin olvidar el papel indispensable del laboratorio.

## 707 SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A VIRIARISIS

M. Rodríguez García, F. Gómez Bernal, Y. Fernández Cladera, E. Laburu Dañobeitia.

*Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.*

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF), también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), es provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante (infeccioso, neoplásico, etc.) generando una reacción inflamatoria exagerada. Es una entidad con elevada mortalidad, típicamente reconocida en edad pediátrica.

El defecto de la función citotóxica de los linfocitos es crucial en la fisiopatología. Su activación sostenida e incontrolada deriva en la activación macrofágica, que a su vez producirá hemofagocitosis liberando citoquinas inflamatorias, responsables del cuadro clínico. Su consecuencia es la destrucción de células sanguíneas en médula ósea y otros tejidos.

Esta enfermedad puede ser de causa primaria/genética o secundaria a enfermedades como, por ejemplo, autoinmunes, inflamatorias o metabólicas. Presenta un mal pronóstico y requiere tratamiento precozmente.

**Exposición del caso:** Niña de 2 años acude a urgencias presentando un cuadro de otalgia, odinofagia y fiebre. Durante el ingreso desarrolla exantema cutáneo.

En la analítica presenta elevación de los reactantes de fase aguda (PCR = 116,8 mg/dL, fibrinógeno = 656 mg/dL) con hiponatremia (132 meq/L), hipertrigliceridemia (160 mg/dL), hiperferritinemia (1.379 ng/mL), hiperfibrinogenemia (656 mg/dL) y pancitopenia severa (Hb 3,6 g/dL, leucocitos 3.110/mm<sup>3</sup> y plaquetas 25.000/mm<sup>3</sup>) confirmada en frotis sanguíneo donde, además, se observa un 15% de blastos (cromatina laxa con nucleolo y citoplasma polarizado), por lo que se sospecha de debut de leucemia.

Se realiza aspirado de médula ósea donde se observan hallazgos de síndrome hemofagocítico: macrófagos

fagocitando elementos de la serie blanca y roja, incluyendo canibalismo; y basófilos de aspecto inmaduro con granulación gruesa. Desde el laboratorio se recomienda realizar pruebas serológicas. Se detectan anticuerpos anti-IgM frente al virus de Epstein-Barr y citomegalovirus que apoyan el diagnóstico de SHF secundario a viriasis.

El SHF puede presentarse con síntomas neurológicos debido a la infiltración del SNC por macrófagos. En este caso, se estudia el LCR mostrando pleocitosis de mononucleares que empeora de forma significativa el pronóstico.

La paciente fue tratada con corticoides e inmunosupresores mostrando una mejoría clínica. Para su seguimiento se estudiaron los frotis sanguíneos, donde se observó una reducción progresiva de las células atípicas hasta su desaparición total.

**Conclusión:** En este caso de SHF secundario a un cuadro vírico, el laboratorio jugó un papel crucial para el diagnóstico y seguimiento. Este síndrome cursa con fiebre, pancitopenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, hepatoesplenomegalia, junto con otras manifestaciones como hipoproteinemia, hiperbilirrubinemia, elevación de LDH y Dímero-D.

La dificultad del diagnóstico reside en distinguir entre la activación macrófaga fisiológica y la patológica que define este síndrome. Es crucial estudiar el frotis tanto de sangre periférica como el de médula ósea y añadir pruebas analíticas para identificar la causa como, por ejemplo, la serología vírica.

El diagnóstico rápido permitió instaurar un tratamiento correcto disminuyendo el riesgo de progresión a fallo multiorgánico y de un mayor grado de afectación del sistema nervioso central con secuelas a largo plazo. Se demuestra la importancia de que el laboratorio forme parte del equipo multidisciplinar de todas aquellas actuaciones que mejoren la asistencia y seguridad al paciente.

#### Bibliografía:

- Astigarraga, Itziar et al. "Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces" [Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment]. *Anales de pediatría* vol. 89,2 (2018): 124.e1-124.e8.
- Sen, Ethan S et al. "Diagnosing haemophagocytic syndrome." *Archives of disease in childhood* vol. 102,3 (2017): 279-284.
- Dapena Díaz, J L et al. "Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas" [Haemophagocytic syndrome: A common pathogenic mechanism of various aetiologies]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain)* : 2003) vol. 71,2 (2009): 110-6.

708

### TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA ADQUIRIDA SECUNDARIA A SÍNDROME DE GOOD

J. Martínez Olivares, I. González Hermoso, F.J. De Paz Andrés.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** El Síndrome de Good fue descrito ya en 1954 como la asociación de timoma e hipogammaglobulinemia. Estos pacientes son susceptibles de sufrir infecciones oportunistas a causa del déficit en la

inmunidad humoral y celular que condiciona este síndrome. Los datos apuntan a que el defecto central se localiza a nivel de la médula ósea. Esto se traduce en la disminución o ausencia de linfocitos B, linfopenia CD4+ e inversión del cociente CD4+/CD8+. Es habitual la instauración de una anemia, cuyo origen es la aplasia medular de la serie roja. Mucho menos frecuente es el curso conjunto de anemia y trombopenia.

**Exposición del caso:** Mujer de 61 años diagnosticada de timoma mediastínico maligno considerado como irresecable (tipoB2). Tratamiento quimioterápico y radioterápico con intención radical. Tras finalizar los ciclos pertinentes es remitida al laboratorio de hematología para control y seguimiento de anemia y trombopenia. Entre otros hallazgos de laboratorio destaca una anemia microcítica arregenerativa sin datos morfológicos de hemólisis. Se confirma trombopenia severa a nivel periférico. La serología para virus Epstein-Barr, Citomegalovirus y Parvovirus 19 resulta IgG positiva. Ante la sospecha clínica de Síndrome de Good se decide ampliar el estudio inmunológico. En el proteinograma no se apreciaron paraproteínas. Destacan niveles de IgA, IgG e IgM realmente bajos, con niveles de IgE conservados y niveles de cadenas ligeras libres también bajos. La citometría básica mostró una linfopenia T CD4+, B y NK, con deficiencia marcada de linfocitos B de memoria y memoria con cambio de clase. El estudio inmunológico confirma la sospecha clínica inicial. Para el estudio diagnóstico de la anemia y trombopenia se realizó aspirado de médula ósea. Se objetivó médula ósea hipocelular por ausencia de serie roja y megacariocítica. No signos displásicos en ninguna de las líneas hematopoyéticas y ausencia de blastos. Población linfocítica disminuida, sin infiltración plasmática. No infiltrados metastásicos. No hemoparásitos. Médula ósea compatible con eritroblastopenia y trombopenia amegacariocítica adquirida asociada a timoma.

**Discusión:** El Síndrome de Good es una forma de inmunodeficiencia adquirida. Por su mecanismo patogénico, existe en estos pacientes una tendencia al desarrollo de enfermedades autoinmunes, siendo la más habitual la aplasia pura de la serie roja. La trombocitopenia amegacariocítica adquirida, en cambio, es una entidad poco conocida y pocas veces asociada a timoma. Se caracteriza por trombocitopenia marcada con ausencia selectiva de megacariocitos y precursores mieloides normales en la médula ósea, con celularidad medular normalmente disminuida. El trastorno incluye tanto la inmunidad celular (linfocitos T que inhiben el linaje de megacariocitos) como la humoral (presencia de anticuerpos IgG antitrombopoyetina). En los pocos casos publicados, la entidad se asocia a la presencia de aplasia pura de células rojas, pudiendo evolucionar a anemia aplásica, de peor pronóstico. Nuestro caso no sólo es raro por la poca frecuencia con la que aparece un Síndrome de Good, sino que también lo es por los muy pocos casos reportados en los que la aplasia pura de la serie roja está acompañada por una trombocitopenia amegacariocítica adquirida como principales manifestaciones hematológicas secundarias al timoma.

#### Bibliografía:

- Zhao J, A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases, *Rev. J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, Vol.160, Pág. 306-314.
- Gay C, Thymoma complicated by acquired amegakaryocytic thrombocytopenia and pure red cell

aplasia, Rev. J Natl Compr Canc Netw, 2014, Vol. 12, Pág. 1505-1509.

- Malphettes M, Good syndrome: an adult onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications, Rev. Clin Infect Disease, 2015, 61, Pág. 9-13.

## 709

### USO DEL CANAL DE RETICULOCITOS DEL SYSMEX XN-1000 Y EL PARÁMETRO MFV EN MUESTRAS DE PACIENTES CON CRIOAGLUTININAS

D. Regidor López, M. Ruiz Fernández, L. Puigvi Fernández, C. Ramírez Pineda, N. Bakkali Nicolas, M. Ferrera Navarro, M.T. Massaro, M.Á. Benítez Merelo.

CLILAB Diagnòstics, Vilafranca del Penedès.

**Introducción:** Las crioaglutininas interfieren con algunos parámetros del hemograma en los equipos automatizados. La preincubación de la muestra a 37°C en estufa/baño es el método más extendido para solventar esta interferencia. Como alternativa, se ha propuesto el canal de reticulocitos de los equipos XN de Sysmex (al incluir un precalentamiento de la muestra 1 minuto a 41°C), y el parámetro de investigación MFV ("most frequent volume"), que al reflejar el volumen de hematíes más frecuente debería estar menos afectado por la aglutinación de eritrocitos que el volumen corpuscular medio (VCM).

**Objetivos:** Evaluar el canal de reticulocitos del equipo XN-1000 y el parámetro MFV de Sysmex para corregir interferencias por crioaglutininas en comparación con incubar la muestra en estufa a 37°C.

**Material y Método:** Se procesaron 21 muestras de Hospital y Atención Primaria por el equipo XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan), sospechosas de presentar crioaglutininas: concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) > 365 g/L, sin ictericia o lipemia.

El recuento de eritrocitos (RBC), CHCM, MFV y VCM se analizaron por el canal de impedancia. El RBC óptico (RBC-O) y CHCM óptica (CHCM-O) se procesaron por el canal de reticulocitos, basado en citometría de flujo con fluorescencia. Las muestras volvieron a procesarse por el canal de impedancia tras incubación 1 hora a 37°C en estufa.

Para el análisis estadístico se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, la regresión de Passing-Bablok y el análisis de diferencias de Bland-Altman con el programa MedCalc v20.104.

**Resultados:** La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos: ver tabla.

Los métodos de Passing-Bablok y Bland-Altman no mostraron diferencias sistemáticas constantes ni

proporcionales significativas entre el RBC-O a temperatura ambiente y el RBC tras incubación a 37°C. El análisis de Bland-Altman reveló diferencias significativas entre el MFV a temperatura ambiente y el VCM a 37°C. El coeficiente de correlación en ambas comparaciones fue excelente.

Respecto a la CHCM-O, no se observó correlación con la CHCM tras incubación en estufa. Por tanto, no se realizaron los análisis de Passing-Bablok ni Bland-Altman.

El porcentaje de muestras con resultado de CHCM-O < 365 g/L a temperatura ambiente fue del 24% frente al 100% con CHCM < 365 g/L tras incubación a 37°C, sugiriendo una menor resolución de la aglutinación de los hematíes en el primer caso.

**Conclusión:** Según nuestros resultados, el parámetro RBC-O a temperatura ambiente es intercambiable con el RBC tras incubación a 37°C. Sin embargo, el MFV muestra diferencias estadísticamente significativas con el VCM a 37°C mediante el análisis de Bland-Altman. No se observa correlación entre la CHCM-O a temperatura ambiente y la CHCM tras incubación en estufa. Con nuestros datos no consideramos el canal de reticulocitos ni el MFV una alternativa válida a la incubación a 37°C de muestras con crioaglutininas en la rutina asistencial.

#### Bibliografía:

- Roccaforte V. Use of the reticulocyte channel warmed to 41°C of the XN-9000 analyzer in samples with the presence of cold agglutinins. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Vol.43. 2021. 147-155.
- Henry S. Optimizing the management of analytical interferences affecting red blood cells on XN-10 (Sysmex®). International Journal of Laboratory Hematology. Vol.44. 2022. 1068-1077.

## 710

### UTILIDAD DE HEVYLITE® EN EL MANEJO DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

A.I. Díez Peña, M.A. Calvo Ferrer, L. Thomlimson Alonso, A. Pérez-Aradros Marín, A. Fontán Abad.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

**Introducción:** La determinación de los pares específicos de cadenas pesadas/cadenas ligeras de inmunoglobulinas con Hevylite® (*The Binding Site Group Ltd*) es una prueba sencilla automatizada y de elevada sensibilidad que permite:

- Cuantificar proteínas monoclonales que migran en regiones del proteinograma en las que son difíciles de medir, como la región beta.
- Valorar el riesgo de progresión de gammapatía monoclonal de significa incierto (GMSI) a mieloma

Magnitudes	Correlación Spearman	Passing-Bablok		Bland-Altman
	Coefficiente correlación (IC 95%)	Intercepción (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)	Media diferencias (IC 95%)
RBC-O vs. RBC(37°C)	0,987(0,967 - 0,995) p<0,001	-0,177(-0,510 - 0,177)	1,050(0,960 - 1,137)	-0,028(-0,082 - 0,026)
MFV vs. VCM(37°C)	0,982(0,956-0,993) p<0,001	-5,856(-16,586 - 5,677)	1,044(0,923 - 1,158)	1,595(0,872 - 2,319)
CHCM-O vs. CHCM(37°C)	0,026(-0,410 - 0,453) p=0,911	-	-	-

(Comunicación 709)

- múltiple en pacientes de nuevo diagnóstico.
- Detectar de forma temprana recaídas en mieloma múltiple.
- Proporcionar una monitorización óptima junto con Freelite®.

En la actualidad numerosos estudios avalan su utilidad clínica en el diagnóstico, monitorización y pronóstico en pacientes con gammopatía monoclonal.

Nuestro laboratorio tiene implementado el empleo de Hevylite® en el diagnóstico de todos los pacientes en los que se detecta una gammopatía monoclonal y en el seguimiento de aquellos cuya proteína monoclonal migra en regiones del proteinograma en las que su cuantificación es difícil, como la región beta.

**Objetivos:** Describir la utilidad de Hevylite® en la práctica clínica de nuestro laboratorio para determinar el porcentaje de pacientes en los que el seguimiento se realiza cuantificando la proteína monoclonal mediante esta técnica.

**Material y método:** Estudio descriptivo retrospectivo mediante la búsqueda en Omnimium (Roche diagnostics) de las determinaciones realizadas entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022 en pacientes con gammopatía monoclonal y cuantificación de la proteína monoclonal mediante electroforesis capilar (Capillarys 2, Sebia) y/o mediante Hevylite® (Optillite, The Binding Site Group Ltd).

Los datos se analizaron atendiendo a la migración de la proteína monoclonal en el proteinograma.

**Resultados:** Durante el año 2022, se evaluaron proteinogramas correspondientes a 904 pacientes que presentaban alguna gammopatía monoclonal. De ellos, el 23% correspondían a proteínas monoclonales que migraban en la zona beta del mismo. En todos estos casos, la cuantificación de la proteína monoclonal se realizó mediante Hevylite®.

Por otra parte, se utilizó el ensayo Hevylite® para cuantificar los pares específicos de cadena pesada/cadena ligera de un 14,5 % de los pacientes cuya proteína monoclonal migraba en la región gamma.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos en este estudio revelan que, a pesar de que Hevylite® es una técnica que no se utiliza de manera habitual en los laboratorios clínicos, es de gran utilidad en la monitorización cuantitativa de proteínas monoclonales que migran en zonas del proteinograma de difícil cuantificación.

Asimismo, un porcentaje de pacientes cuya proteína monoclonal migra en la región gamma, también se beneficiaron del uso de Hevylite®. En este caso, el porcentaje de pacientes fue menor debido a que este ensayo sólo se utiliza en el momento del diagnóstico y en pacientes cuya inmunofijación es de difícil valoración.

Por todo ello, se pone de manifiesto el beneficio que

supone en la práctica clínica la utilización de los pares específicos de cadenas pesadas/cadenas ligeras debido al valor añadido que aportan al manejo de los pacientes con gammopatía monoclonal.

**Bibliografía:**

- Ríos-Tamayo, R. The Current Role of the Heavy/Light Chain Assay in the Diagnosis, Prognosis and Monitoring of Multiple Myeloma: An Evidence-Based Approach. *Diagnostics* 2021, 11, 2020.
- Jacobs, J.F.M. Analytical validation of the Hevylite assays for M-protein quantification. *Clin Chem Lab Med.* 2018, 56, 1169–1175.

711

**UTILIDAD DE LAS MAGNITUDES “CELL POPULATION DATA” PARA PREDECIR EL DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN PACIENTES SIN ANEMIA.**

Á. Piedra Aguilera, A. Leis Sestayo, C. García Martín, A. Martínez Iribarren, L. Jiménez Añón, E. Ramos Féllez, J. Rodríguez Ayala, C. Morales Indiano.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** El déficit de vitamina B12 (B12) puede deberse a mala absorción, una dieta deficitaria o trastornos hereditarios en su transporte, pudiendo causar daños neurológicos permanentes, entre otras manifestaciones. Las características hematológicas clásicas incluyen anemia, macrocitosis y neutrófilos hipersegmentados. Sin embargo, un volumen corpuscular medio (VCM) elevado o la presencia de neutrófilos hipersegmentados en sangre periférica no son indicadores suficientemente sensibles ni específicos de déficit de B12.

Los analizadores hematológicos DxH (Beckman Coulter) generan datos de población celular (CPD, *Cell Population Data*) en el diferencial leucocitario mediante tecnología VCS, que combina volumen celular, conductividad y dispersión de luz láser. Los CPD proporcionan información cuantitativa sobre las características morfológicas de las células sanguíneas.

**Objetivo:** Evaluar si las magnitudes CPD de leucocitos presentan capacidad para detectar déficit de vitamina B12 en pacientes que no han desarrollado anemia.

**Material y método:** Mediante el analizador DxH-900 (Beckman Coulter) se procesaron muestras de sangre total (EDTAK3) de pacientes sin déficit de B12 (Grupo Control (GC); n=78, mujeres: 47) y pacientes con déficit de B12 (DB12 <187 pg/mL; n=78, mujeres: 47). Ningún paciente mostró anemia en base al valor de hemoglobina, ni déficit de

	Control (media±DE)	Déficit B12 (media±DE)	p	AUC (Intervalo confianza 95%)	p
Vitamina B12 (pg/mL)	416.7±132.8	150.0±28.5	0.14	0.592 (0.510-0.670)	0.04
Hemoglobina (g/dL)	14.2±1.1	13.9±1.1	0.01		
VCM (fL)	89.1±4.5	91.1±5.6	0.0001	0.687 (0.608-0.758)	0.0001
MN-V-Ne	148.4±6.0	152.6±6.8	0.0002	0.661 (0.581-0.734)	0.0002
SD-V-Ne	18.0±1.6	19.1±2.0	0.0018	0.667 (0.588-0.741)	0.0018
SD-C-Ne	5.0±1.1	5.6±1.2	<0.0001	0.692 (0.613-0.763)	<0.0001
MN-V-Mo	174.7±5.5	178.9±7.1			
VCM + MN-V-Ne + MN-V-Mo + SD-C-Ne	417.2±11.4	428.4±13.2	<0.0001	0.753 (0.677-0.818)	<0.0001

DE: desviación estándar. MN-V-Ne: media del volumen de neutrófilos. SD-V-Ne: desviación estándar del volumen de neutrófilos. SD-C-Ne: desviación estándar de conductividad de neutrófilos. MN-V-Mo: media del volumen de monocitos.

hierro en base al valor de ferritina. Para la generación del GC se seleccionaron pacientes con niveles de B12 dentro del intervalo de referencia (187-883 pg/mL). La determinación de B12 se realizó en el analizador Architect iSystem (Abbott).

Los datos de población celular fueron analizados mediante los test estadísticos t de Student y análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic*).

**Resultados:** La tabla 1 incluye aquellos CPD que mostraron diferencias significativas entre los grupos GC y DB12. El cálculo del área bajo la curva (AUC) fue realizado para las magnitudes significativamente diferentes.

La combinación de varios CPD y el VCM generó el mayor AUC, obteniéndose una Sensibilidad=70.5% y Especificidad=74.4% (punto de corte >422.5) para el diagnóstico de déficit de B12.

**Conclusión:** Los CPD de volumen y conductividad de neutrófilos y monocitos, junto al VCM, reflejan cambios morfométricos en pacientes con déficit de B12. Dado que ninguno de los pacientes con déficit presentaba anemia, el uso de esta combinación de CPD resulta determinante en la decisión de ampliación de la prueba de B12. Su implementación en el cribado de rutina ayudaría al diagnóstico temprano del déficit y la prevención del desarrollo de anemia y otros síntomas.

#### Bibliografía:

- Green, R et al (2017). Megaloblastic Anemias. *Medical Clinics of North America*, 101(2), 297–317.
- Devalia, V et al (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*, 166(4), 496–513.
- Aslinia, F et al (2006). Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clinical medicine & research*, 4(3), 236–241.

## 712

### UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS DE CPD LINFOCITARIOS DEL ANALIZADOR HEMATOLÓGICO BECKMAN COULTER DXH00 EN EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS E INFECCIONES VÍRICAS

P. González Rodríguez<sup>1</sup>, B. García García<sup>2</sup>, A. Martínez Iribarren<sup>1</sup>, A. Leis Sestayo<sup>1</sup>, X. Tejedor Ganduxé<sup>1</sup>, J. Parejo Preciado<sup>1</sup>, C. Morales Indiano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; <sup>2</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

**Introducción:** La linfocitosis suele manifestarse en enfermedades hematológicas, como los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC), y en infecciones víricas. En su evaluación diagnóstica resulta necesario realizar la revisión de frotis de sangre periférica y la ejecución de otras pruebas más complejas, como la citometría de flujo o serología. En este contexto, la utilización de datos sobre poblaciones celulares, conocidos como *Cell Population Data (CPD)*, como herramienta complementaria podría ser relevante en el diagnóstico diferencial de las linfocitosis.<sup>1</sup>

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de los CPD de la población linfoide obtenidos mediante el analizador hematológico DxH900 (Beckman Coulter) en la diferenciación diagnóstica entre SPLC e infecciones víricas.

**Métodos:** Se incluyeron 523 muestras de pacientes: 316 casos de linfocitosis (> 5x10<sup>9</sup>/L) y/o alarmas de *linfocitos*

*variantes*, de los cuales 118 fueron mononucleosis (virus Epstein Bar y citomegalovirus confirmados por serología) y 198 SLPC. Las 207 muestras restantes correspondieron al grupo control.

Se analizó el recuento leucocitario, linfocitario y la media y desviación estándar de los CPD Volumen, Conductividad y Dispersión láser de la población linfocitaria, obtenidos mediante la tecnología VCSn el analizador hematológico DxH900.

Los parámetros CPD obtenidos fueron comparados mediante el test de ANOVA y un análisis post-HOC de Bonferroni-Tukey.

El análisis de las curvas ROC permitió seleccionar un punto de corte para calcular la sensibilidad y especificidad del método.

Por último, se realizó una cohorte de validación con 84 muestras, de las cuales 52 fueron casos de SLPC y 32 fueron casos de monocitosis, para calcular el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

**Resultados:** La mayoría de los parámetros mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 1):

Parámetro	Control (n=207)	SLPC (n=198)	MON (n=118)	P		
				Control vs SLPC	Control vs MN	SLPC vs MN
<b>Linfocito (x10<sup>9</sup>/L)</b>	2,16±0,5	22,29±23,4	8,77±3,8	<0,001	<0,001	<0,001
<b>MN-V-LI</b>	86,99±3,2	84,33±9,5	99,15±8,7	0,002	<0,001	<0,001
<b>SD-V-LI</b>	13,64±1,1	17,44±3,6	23,62±4,9	<0,001	<0,001	<0,001

**Tabla 1.** MN media; SD desviación estándar; V volumen.

La media del volumen linfocitario (MN-V-LI) fue la magnitud que presentó mejor eficiencia discriminante en la comparación entre SLPC vs Mononucleosis (AUC=0,882; IC 95%: 0,845-0,919; p<0,001). Se seleccionó un punto de corte de MN-V-Li ≤ 90 que mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad de 85,2%. En el estudio sobre la cohorte de validación se obtuvo un valor predictivo positivo de 89,8% y un valor predictivo negativo de 77,1 %.

**Conclusiones:** La magnitud media del volumen linfocitario (MN-V-LI) es un CPD que presenta un buen rendimiento diagnóstico entre SLPC y mononucleosis infecciosas.

La inclusión de los CPD en los algoritmos de decisión clínica en la práctica habitual podría aportar información objetiva de gran valor clínico.

#### Bibliografía:

1. Ambayya A, Sathar J, Hassan R. Neoteric Algorithm Using Cell Population Data (VCS Parameters) as a Rapid Screening Tool for Haematological Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 9;11(9):1652.

713

### UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS DE IDENTIFICACIÓN LINFOCITARIA DE EQUIPOS SYMEX XN COMO SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

A. Blanquero-Porras, M. Teixidó Amorós, X. Gómez-Arbonés, C.E. Chávez Parada, A. Sopena Murillo, A.I. Pimentel Feliciano, M. Ibarz-Escuer.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

**Introducción:** En la mononucleosis infecciosa (MNI) es común encontrar en sangre periférica linfocitos reactivos, de tamaño aumentado y/o con un intenso citoplasma basófilo. Los parámetros obtenidos por los equipos XN de Sysmex nos ofrecen la posibilidad de detectar diferentes clústeres celulares a partir del tamaño, complejidad y fluorescencia celular, y generar alarmas asociadas a linfocitos atípicos y anormales/blastos (Q-flag). Tras la aparición de esta alarma, se realiza una repetición por un canal WPC que nos puede proporcionar alarmas más específicas: linfocitos anormales o blastos. También genera parámetros de investigación como son el porcentaje de linfocitos de alta fluorescencia (%HFLC) o la amplitud de dispersión del contenido de fluorescencia (LY-WY).

**Objetivos:** Determinar los valores de normalidad para LY-WY, %HFLC, Q-flag y el número absoluto de linfocitos (CLy). Estudiar los valores de dichos parámetros en pacientes con MNI y evaluar la capacidad discriminante para su uso como herramienta de screening y/o ayuda en el diagnóstico.

**Material y Método:** Se analizaron los valores de LY-WY, Q-flag, %HFLC y CLy en 40 muestras de pacientes con MNI y en 1399 muestras normales para la determinación de los valores de normalidad y generar un score de puntuación con el que clasificar las muestras en diferentes grupos de riesgo de infección activa por MNI. Se utilizaron 48.100 muestras seleccionadas al azar para validar el score generado. Para obtener las medias de población, las curvas ROC y el score de puntuación se utilizó el programa estadístico SPSS (v26.0).

#### Resultados:

Parámetro	Grupo	N	Media	IC95%	
				Mínimo	Máximo
CLy (10 <sup>3</sup> /μl)	Normal	1399	2,07	1,00	2,00
	MNI	40	6,69	2,78	17,00
%HFLC	Normal	1399	0,10	0,00	2,00
	MNI	40	2,45	0,00	11,20
LY-WY	Normal	1399	882,06	638,00	1148,00
	MNI	40	1364,97	914,50	2282,50

Tabla 1. Medias poblacionales para pacientes normales y con MNI.

Mediante el uso de los valores medios y con ayuda de curvas ROC, generamos puntos de corte para la construcción del score de puntuación basándonos en la mayor sensibilidad y especificidad. En cuanto al parámetro Q-flag, fijamos 100 como punto de corte, el cual considera patológico el equipo.

Parámetro	CLy (10 <sup>3</sup> /μl)		Q-flag		%HFLC		LY-WY	
	≤3,5	>3,5	≤100	>100	≤1	>1	≤990	>990
Valor	0	1	0	1	0	1	0	1
Puntuación	0	1	0	1	0	1	0	1

Tabla 2. Valor de puntuación para la identificación de pacientes con MNI.

Asociamos la puntuación a diferentes grupos para la clasificación de pacientes (0-1 → baja probabilidad MNI; 2 → probabilidad moderada; 3-4 → alta probabilidad).

Grupo	Score			Total
	0-1	2	3-4	
Normal	1396	3	0	1399
MNI	0	3	37	40
	1396	6	37	1439

Tabla 3. Score de puntuación para la identificación de pacientes con MNI.

De las 48.100 muestras seleccionadas al azar, un 8 % presentaron un score de 2 o más. Utilizamos un número representativo de ese porcentaje para evaluar la capacidad del sistema de puntuación. El 31 % se asoció a infecciones víricas, neoplasias y síndromes linfoproliferativos.

**Conclusión:** El score propuesto presenta una buena sensibilidad y especificidad, y se ha mostrado útil para el screening de muestras no seleccionadas.

#### Bibliografía:

1. Tinoco I et al. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. *Medicine*. 2014;11(50):2954-2964.
2. Sale S et al. Detection of Apoptotic Lymphocytes Through Sysmex XN-1000 As a Diagnostic Marker for Mononucleosis Syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):779-93.

714

### UTILIDAD DEL PARÁMETRO FRC EN LA DETECCIÓN DE ESQUISTOCITOS

A. Cano Rodríguez, A. Bermejo Rodríguez, E. Nieto-Borrajo, A. Romero Gómez, I. Molero Vilches.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

**Introducción:** Los esquistocitos son hematíes de tamaño pequeño (2-3μm) y morfología variada, originados por fragmentación mecánica. Aparecen en determinadas patologías que requieren diagnóstico y tratamiento urgente, como el síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada o púrpura trombótica. Se considera significativo un porcentaje de esquistocitos >1% de los hematíes (>2 esquistocitos por campo de 1000 aumentos).

Actualmente los analizadores hematológicos son capaces de calcular parámetros como el FRC% (fragmented red blood cells) que puede relacionarse con el número de esquistocitos y ayudarnos a tomar decisiones a la hora de valorar la necesidad de realizar un recuento manual en caso de sospecha de hemólisis mecánica.

**Objetivos:** Determinar la existencia de correlación entre FRC% y el número de esquistocitos/campo.

Valorar la utilidad de FRC% como parámetro de apoyo a la hora de decidir realizar el recuento manual de esquistocitos.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo entre enero de 2022 y abril de 2023, seleccionando 98 muestras que precisaron recuento manual de esquistocitos.

El cálculo de FRC% se realizó con el analizador MindrayBC-6800® que mediante citometría de flujo de fluorescencia en el canal de reticulocitos, mide los glóbulos rojos fragmentados (FRC% y FRC#) como parámetros de investigación. Cuando FRC>2% el analizador genera una alarma que indica presencia de fragmentos.

El recuento de esquistocitos se llevó a cabo con microscopía óptica a 1000 aumentos analizando 10 campos.

El estudio estadístico se realizó con el programa Medcalc®.

**Resultados:** Los resultados descriptivos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 1.

FRC	Nº MUESTRAS	<2 ESQUISTOCITOS/ CAMPO	>2 ESQUISTOCITOS/ CAMPO
<2%	63	53 (84,13%)	10 (15,87%)
>2%	35	24 (68,58%)	11 (31,42%)
TOTAL	98	77	21

De 24 muestras con FRC>2% que presentaron <2 esquistocitos/campo, 10 presentaron un importante número de poiquilocitos, lo que pone de manifiesto la falta de especificidad de este parámetro.

No existe una buena correlación entre FRC% y el número de esquistocitos/campo (R=0,1340).

Se realiza una curva ROC (AUC=0,656) que no permite determinar un punto de corte adecuado, pero sí seleccionar 2 puntos de corte de FRC% en función de su sensibilidad y especificidad:

- **0,91%** con sensibilidad=71,43% (95%IC 47,8-88,7) y especificidad=34,21% (95%IC 23,7-46,0)
- **3%** con sensibilidad=28,57% (95%IC 11,3-52,2) y especificidad=89,47% (95%IC 80,3-95,3)

A partir de estos puntos de corte se establecen 3 rangos que ayuden a tomar decisiones a la hora de valorar la realización del recuento manual:

Tabla 2.

Rango FRC (%)	Actitud
≤0,91	No sería necesario realizar recuento en ausencia de otros datos de alarma
>0,91-3	Recuento recomendable: comprobar la presencia y número de esquistocitos
>3	Realizar recuento: determinar nº esquistocitos/campo.

**Conclusiones:** No existe buena correlación entre FRC y el número de esquistocitos. Aun así podemos establecer 3 rangos para FRC% que nos ayuden, junto al resto del hemograma y parámetros bioquímicos, a valorar la necesidad de realizar el recuento manual de esquistocitos. Sería conveniente confirmar la correlación y los puntos de corte en sucesivos estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral.

#### Bibliografía:

- George J.N., Nester C.M.: Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014; 371: pp. 654-666.
- Noutsos T, Laidman AY, Survela L, Arvanitis D, Segalla R, Brown SG, et al. Una evaluación de las pautas de

cuantificación de esquistocitos en frotis de sangre manuales existentes y un nuevo método propuesto. Patología [Internet]. 2021;53(6):746–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2021.01.008>

- Lesesve JF, El Adssi H, Watine J, Oosterhuis W, Régnier F. Evaluación de las pautas de medición de esquistocitos ICSH en Francia. Int J Lab Hematol [Internet]. 2013;35(6):601–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12092>

## 715

### UTILIZACIÓN DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS EN LA DETECCIÓN DE LA PSEUDOTROMBOCITOPENIA POR AGREGADOS PLAQUETARIOS

A. García-Alvarez, M.T. Sanz-Casla, E. Hernández-Álvarez, Y. Posada Franco, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** La pseudotrombocitopenia es un recuento de plaquetas inferior al real. Se debe a la agregación de plaquetas in vitro y se debe a múltiples causas: presencia de crioaglutininas, de autoanticuerpos dependientes de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), extracción dificultosa del espécimen sanguíneo, etc<sup>1</sup>.

Es un fenómeno que carece de relevancia clínica, pero un diagnóstico incorrecto puede conllevar tratamientos y pruebas innecesarias. En muchas ocasiones, la pseudotrombocitopenia se corrige utilizando muestras con otros anticoagulantes como citrato de sodio o heparina de litio<sup>2</sup>. En otras, sin embargo, el número de plaquetas no corrige y es útil la adición de aminoglucósidos como la amikacina para determinar de manera adecuada el número de plaquetas y no realizar diagnósticos erróneos<sup>3</sup>.

**Objetivos:** Estudiar los resultados obtenidos tras la implantación del protocolo del uso de la amikacina en las muestras con agregados plaquetarios.

**Material y métodos:** Se estudian muestras de pacientes que, al ser procesadas en el analizador hematológico, cumplan los siguientes criterios:

- Recuento de plaquetas < 150x10<sup>3</sup>/uL y alarma de agregados plaquetarios.

Los pacientes seleccionados o no disponían de tubo de citrato o la agregación plaquetaria no revertía al usar esta muestra.

El procedimiento a seguir en estos casos consiste en añadir amikacina a la muestra de EDTA, homogeneizarlo y procesarlo de nuevo. La mezcla se realiza en un tubo de alícuota y se añade sangre del paciente y amikacina según la tabla 1.

Sangre paciente (µL)	Amikacina (µL) 250 mg/mL	Volumen final (µL)
450	50	500

Tabla 1: Procedimiento.

Los viales de amikacina son suministrados por el servicio de Farmacia Hospitalaria, son de 500 mg/ 2mL, de modo que se ha diluido a 1/10 y la concentración final es de 25 mg/mL. El resultado de plaquetas obtenido en el autoanalizador es necesario corregirlo, debido a la dilución que se realiza al añadir la amikacina.



El informe del laboratorio se amplía con un comentario: "Se observan agregados de plaquetas en el tubo de EDTA y en el tubo de citrato. Recuento de plaquetas realizado tras la adición de un aminoglucoído".

**Resultados:** Los resultados se presentan en la tabla 2. Se incluyeron un total de 326 muestras, de las cuales 106 presentaron recuentos plaquetarios  $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$  tras la adición del aminoglucoído, lo que representa el 32,5% del total de muestras.

Además, de las 106 muestras que corrigieron, 15 de ellas presentaban recuentos plaquetarios inferiores a  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  y, tras la adición del aminoglucoído, se obtuvieron valores superiores a  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

Rango de recuentos de plaquetas / $\mu\text{L}$ con agregados	Número muestras	Recuento plaquetas tras adición amikacina		% muestras que corrigen tras adición amikacina
		$\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$	$< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$	
$8 \times 10^3/\mu\text{L} - 50 \times 10^3/\mu\text{L}$	47	15	32	32
$51 \times 10^3/\mu\text{L} - 100 \times 10^3/\mu\text{L}$	125	39	86	31,2
$101 \times 10^3/\mu\text{L} - 149 \times 10^3/\mu\text{L}$	154	52	102	33,7
Total	326	106	220	32,5

Tabla 2: Resultados de recuento plaquetario.

**Conclusiones:** Se puede considerar muy útil el uso de dicho protocolo ayudando a corregir la interferencia analítica por agregados plaquetarios.

Además, se han beneficiado un gran número de pacientes, pudiéndose informar resultados de plaquetas dentro del margen de normalidad, evitando así más pruebas y estudios adicionales.

#### Bibliografía:

- Chae H. Novel method to dissociate platelet clumps in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia based on the pathophysiological mechanism. Clin Chem Lab Med 2012;50(8):1387-139.
- Sakurai S. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Br J Haematol 1997; 99: 817-823.
- Baradar Bokaei P. Impact of Amikacin on Pseudothrombocytopenia. Acta Haematol 2017; 137:27-29.

716

### VALOR DE REFERENCIA DEL CAMBIO DINÁMICO (VRCd) COMO HERRAMIENTA DE SEGUIMIENTO DEL ESTADO ESTACIONARIO DEL COMPONENTE MONOCLONAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON GMSI

C. Martínez-Bravo, F. Marques-García, Y. Alba-Macias, M. Morales-Indiano.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** La Gammopatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI) es una discrasia frecuente caracterizada por la presencia de una proteína monoclonal sin ninguna evidencia de daño tisular. La GMSI puede

evolucionar a formas sintomáticas como el mieloma múltiple. Esta patología se diagnostica por la presencia de un componente monoclonal (CM) y por no desarrollar las manifestaciones clínicas típicas del mieloma. Por ello, la determinación de la concentración de CM es crucial para el diagnóstico y seguimiento de esta patología, siendo estable en el tiempo. El valor de referencia del cambio (VRC) es una herramienta que permite determinar si la diferencia entre dos valores consecutivos de una magnitud presenta cambios significativos. Sin embargo, cuando es necesario evaluar esta diferencia en más de dos valores consecutivos las fórmulas clásicas para estimar el VRC no son adecuadas. Lund *et al* han desarrollado una estrategia para poder comparar más de dos resultados consecutivos utilizando el VRC dinámico (VRCd).

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es aplicar el VRCd en el seguimiento del CM en pacientes diagnosticados de GMSI para valorar cambios en el estado estacionario del CM.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo (2010-2020) seleccionando 118 pacientes diagnosticados de GMSI. Se incluyeron pacientes con una variación inferior a 5 g/L en el CM (condición de estabilidad basada en la literatura), que no cumplían criterios de progresión, no habían recibido tratamiento y de los cuales se disponía de más de cuatro determinaciones consecutivas del CM. Se recogieron las concentraciones del CM y el isotipo. Para calcular el valor VRCd, se utilizó el método propuesto por Lund *et al*. Este método permite evaluar el estado estacionario de una magnitud utilizando más de dos valores consecutivos. Así, se comparan los valores consecutivos de la magnitud a estudio de dos en dos, y si la diferencia entre ellos no supera el VRCd se considera que el paciente se encuentra en estado estacionario para la magnitud estudiada.

**Resultados:** De los 118 pacientes estudiados, 20 (16,94%) no se encontraban en situación de estado estacionario durante todo el periodo estudiado en base al VRCd. No se observaron diferencias entre los distintos isotipos incluidos (IgG, IgA e IgM).

**Conclusiones:** Establecer una cantidad de variación de 5g/L para determinar el estado estacionario del CM presenta limitaciones. El uso del VRCd representa una herramienta objetiva para valorar el estado estacionario del CM en pacientes con GMSI con mejor rendimiento que el valor de 5g/L de variación fija. Los 20 pacientes que no se encontraban en estado estacionario según el VRCd requerirían de un seguimiento más exhaustivo debido al mayor riesgo de progresión de la enfermedad, con respecto a los pacientes que si se encontraban en estado estacionario en base al VRCd. El VRCd puede ser una herramienta útil para anticipar la progresión de las GMSIs a formas sintomáticas.

#### Bibliografía:

- Lund F. *et al*. A dynamic reference change value model applied to ongoing assessment of the steady state of a biomarker using more than two serial results. Ann Clin Biochem, 56-2, 2019, 283-294.

717

### VARIABLES PREDICTORAS DE MALIGNIDAD EN EL ESTUDIO AUTOMATIZADO DE LÍQUIDOS SEROSOS

P. Tejerina Fontañá, S. Ferrer Suay, A.O. Natali, L. Saiz Sierra, A. Velez De Mendizabal Arregui, A. Marull Arnall, F.X. Queralt Moles.

*Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.*

**Introducción:** El estudio de los líquidos serosos con la introducción en los últimos años de los analizadores hematológicos con funciones específicas para estas muestras ha permitido disminuir el tiempo de respuesta y presentan buenos resultados de correlación con los métodos manuales. El analizador XN-1000 (Sysmex®) además del recuento y diferencial leucocitario informa de la presencia de células de alta fluorescencia (informadas como porcentaje %HF o en valor absoluto AHF) que pueden ser de utilidad en la detección de células malignas.

**Objetivo:** Evaluar las magnitudes obtenidas tras el recuento automatizado de los líquidos serosos: número de leucocitos, % polimorfonucleares, % mononucleares, % HF, AHF y la información clínica como variables predictoras de la presencia de malignidad.

**Material y Métodos:** Estudio prospectivo de todos los líquidos serosos recibidos en el laboratorio de urgencias durante 2 meses (n=107). Criterio de inclusión: paciente adulto con estudio confirmatorio de la presencia de malignidad por anatomía patológica. El análisis del recuento celular se realiza de manera automatizada por el equipo XN-1000 (Sysmex®) en modo líquidos. El análisis estadístico se realiza con el paquete R (versión 4.3.0). Se realizan curvas ROC para las variables % HF, AHF y se calcula el punto de corte óptimo para AHF como predictor de la presencia de células malignas en los líquidos serosos. Se considera significación estadística cuando  $p < 0.05$ .

**Resultados:** De los 107 líquidos estudiados 14 fueron positivos y 89 negativos para la presencia de células malignas. Tras la aplicación del método no paramétrico Kruskal-Wallis chi-squared se obtuvo significación estadística para las variables %HF ( $P=0.0001825$ ) y AHF ( $P=0.00002452$ ) como predictoras de malignidad. No se observó significación estadística para el recuento leucocitario, % polimorfonucleares, % mononucleares. Las curvas ROC para %HF y AHF mostraron un AUC de 0.81 (IC 95% 0.7-0.91) y 0.85 (IC 95% 0.76-0.93) respectivamente. El punto de corte óptimo para AHF fue de 23 células /microlitro con un 71% de especificidad y un 92% de sensibilidad. La sospecha de enfermedad oncológica demostró ser una variable independiente predictora de la presencia de células malignas (test de independencia de chi cuadrado ( $p=0.0018$ ), mostrando valores de sensibilidad del 80 % y especificidad del 73%.

**Conclusiones:** Las células de alta fluorescencia demuestran ser un buen parámetro para la detección de líquidos con infiltración de células malignas. Todos los líquidos serosos con sospecha de malignidad y/o presencia de células de alta fluorescencia superiores a 23 células / micros litros deberían ser revisados al microscopio óptico para recomendar estudios adicionales en el caso de ser necesarios.

#### Bibliografía:

- Favresse J. Two-site evaluation of a new workflow for

the detection of malignant cells on the Sysmex XN-1000 body fluid analyzer. *Int J Lab Hematol.* 2020 Oct;42(5):544-551.

- Sun J. Improving performance of recently introduced flow cytometry-based approach of malignant cell screening in serous cavity effusion. *Int J Lab Hematol.* 2020 Oct;42(5):612-618.

841

### INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y DIAGNÓSTICO DE UNA RARA VARIANTE ESTRUCTURAL DE LA HEMOGLOBINA (HEMOGLOBINA HOPE)

A.B. Fabregat Bolufer, Á. Molina Borrás, S. Fumanal Domenech, F. Castillo Soteras, P. De La Gala Soler, E. García Mateos, A. Merino González.

*Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

**Introducción:** La determinación de la fracción glicosilada de la hemoglobina A1c (HbA1c) resulta imprescindible en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con *diabetes mellitus*, reflejando el estatus glucémico de los 2-3 meses previos. Se han descrito más de 1.500 variantes hemoglobínicas con modificaciones químicas que pueden interferir en la medición de HbA1c. Presentamos un caso en el que la presencia de una infrecuente variante estructural de la hemoglobina (Hb) fue diagnosticada por su interferencia en la determinación de HbA1c mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

**Exposición del caso:** Paciente varón de 41 años natural de Senegal que acudió a su centro de atención primaria por dolor en rodilla izquierda. Como antecedentes de interés destaca una dislipemia. Se solicitaron magnitudes bioquímicas, hemograma y HbA1c. Entre las magnitudes bioquímicas destacó la elevación del colesterol (275 mg/dL, intervalo de referencia o IR < 200 mg/dL) y triglicéridos (348 mg/dL, IR < 160 mg/dL), presentando normoglucemia (96 mg/dL, IR: 65-110 mg/dL). Los valores de leucocitos, hematíes, plaquetas y parámetros hematimétricos obtenidos en el analizador Advia 2120i se encontraron dentro del intervalo de referencia: Hb de 151 g/L (IR: 130-170 g/L), volumen corpuscular medio de 86,7 fL (IR: 80-100 fL) y Hb corpuscular media de 28,4 pg (IR: 26,7-33,3pg). La determinación de HbA1c mediante HPLC (Arkray, HA-8180V) puso de manifiesto la ausencia de resultado por interferencia, y el estudio de Hb variantes demostró la ausencia de picos anormales en el cromatograma.

Se amplió el estudio de Hb mediante electroforesis ácida/básica (Helena Biosciences, SAS-MX Acid/Alk Hb Kit) observando en el gel con medio ácido una banda en la zona de migración de Hb fetal (HbF) y otra compatible con HbA. El medio alcalino reveló una banda anormalmente gruesa de HbA, no observándose la banda correspondiente a HbF. El estudio molecular mediante PCR Sanger determinó la presencia de una Hb Hope en heterocigosis con mutación HBB:c.410G>A(p.Gly137Asp) presentando sustitución del aminoácido glicina por aspartato en posición 137 de la cadena beta ( $\beta$ ).

**Discusión:** La HbA1c es esencial para el control de la hiperglucemia en pacientes diabéticos. Su formación resulta de la glicosilación del extremo N-terminal de la cadena  $\beta$ , basándose los métodos analíticos para su análisis en la

carga (HPLC, electroforesis) o estructura (inmunoanálisis, espectrometría de masas) de la HbA1c. Un tercio de los pacientes diabéticos presentan variantes hemoglobínicas que pueden afectar a la medición de HbA1c, generando resultados anómalos. En nuestro caso, se produjo interferencia por presencia de una Hb variante (Hope) en heterocigosis, con menor capacidad para transportar oxígeno y que suele ser asintomática. A pesar de que los métodos comerciales actuales evitan la interferencia analítica en la determinación de HbA1c por presencia de las Hb variantes más frecuentes (C, S, D y E) es posible que variantes raras de la Hb imposibiliten la obtención de resultados mediante HPLC. Este hallazgo obliga a los profesionales del laboratorio clínico a: 1) realizar el estudio completo de Hb para el diagnóstico de la variante y 2) disponer de métodos alternativos para control de la HbA1c en pacientes diabéticos.

## MARCADORES CARDIACOS, LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

718

### ANÁLISIS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE HOMOCISTEÍNA, ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B12 EN HOMBRES Y MUJERES

S.O. Makrini, A. Arroyo Vega, E. Sancho Fitos, L. Martínez, A. Cortés, I.A. Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** La homocisteína (HCY) es un aminoácido sulfurado que se origina a partir de la metabolización de la metionina procedente de la dieta. Hasta en un 70% se encuentra unida a albúmina, un 29% formando compuestos disulfuro de bajo peso molecular y el porcentaje restante compone su forma reducida en plasma.

Diversos factores se asocian con hiperhomocisteinemia: fármacos, tabaquismo, edad, sexo, ciertas enfermedades como el lupus y déficit nutricionales, entre otros. Así mismo, mutaciones en genes codificantes para enzimas esenciales en su metabolismo como la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o cistationina beta-sintasa son causa de severos trastornos genéticos.

A nivel de laboratorio, es uno de los parámetros bioquímicos que se emplea para valorar el riesgo cardiovascular de un individuo, pues su elevación predispone a complicaciones isquémicas de arterioesclerosis y enfermedad tromboembólica.

Las vitaminas B6, B12 y ácido fólico actúan como cofactores de diversas enzimas que participan en el metabolismo de HCY. Por ello, ante una elevación en los niveles de dicho aminoácido, conviene descartar la causa nutricional como primera opción.

**Objetivo:** Analizar los niveles plasmáticos de HCY asociados al sexo, así como su relación con los déficits de ácido fólico y vitamina B12.

**Material y métodos:** Se seleccionaron retrospectivamente un total de 4636 muestras (período de estudio: 2021-2022) que tenían medición plasmática de HCY y sérica de vitamina B12 y ácido fólico. Realizados mediante inmunoanálisis de quimioluminiscencia en Alinity i de Abbott.

Los valores de referencia empleados para el estudio fueron: HCY: 5-12  $\mu\text{mol/L}$ , ácido fólico: 3,9-20  $\text{pg/mL}$  y vitamina B12: 180-940  $\text{pg/mL}$ .

El análisis estadístico de datos se realizó mediante el programa MedCalc® y Excel®.

**Resultados:** La media de edad de los pacientes fue de 46,9 años (p25-p75: 32-64).

La distribución de los niveles de HCY se situó entre 1,85 y 252,32  $\mu\text{mol/L}$ , con una mediana de 9,44  $\mu\text{mol/L}$  (p25-p75: 7,06-12,2).

Del total de muestras analizadas, un 26,4% (1222) presentaban valores de HCY elevados (>12  $\mu\text{mol/L}$ ).

SEXO	Hiperhomocisteinemia		TOTAL
	SI	NO	
Mujer	475 (10,2%)	1924 (41,5%)	2399 (51,7%)
Hombre	747 (16,1%)	1490 (32,1%)	2237 (48,3%)
<b>TOTAL</b>	<b>1222 (26,4%)</b>	<b>3414 (73,6%)</b>	<b>4636 (100%)</b>

El análisis de HCY según sexo indicó los siguientes resultados:

	Mediana ( $\mu\text{mol/L}$ )	p25-p75	p valor Mann-Whitney test
Hombres	10,22	7,68 a 13,16	P<0,0001
Mujeres	8,81	6,76 a 11,19	

Los valores de HCY en función del déficit de ácido fólico y vitamina B12 fueron:

		Mediana ( $\mu\text{mol/L}$ )	p25-p75	p valor Mann-Whitney test
Ácido fólico	Déficit (N:346)	12,28	8,94 a 16,96	P<0,0001
	No déficit (N:4280)	9,30	6,93 a 11,91	
Vitamina B12	Déficit (N:127)	13,16	9,76 a 16,33	P<0,0001
	No déficit (N:4499)	9,37	6,99 a 12,08	

**Conclusión:** A partir de los resultados obtenidos se evidencian diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HCY entre ambos sexos.

Además, aquellas determinaciones con un déficit vitamínico, arrojan valores significativamente superiores de HCY, encontrándose la mediana de los resultados en rango patológico. Por ello, el aporte dietético de dichos nutrientes podría contribuir en la disminución del riesgo cardiovascular, aunque se requeriría de ensayos clínicos a gran escala para constatar dicho efecto.

#### Bibliografía:

- Suárez García, I., Gómez Cerezo, J. F., Ríos Blanco, J. J., Barbado Hernández, F. J., & Vázquez Rodríguez, J. J. (2001). La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? Vol. 18, N.º 4, pp. 211-217, 2001.
- Varela-Moreiras, G., Escudero, J. M. a., & Alonso-Aperte, E. Homocisteína, vitaminas relacionadas y estilos de vida en personas de edad avanzada: estudio SÉNECA. Nutrición hospitalaria: órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, 22(3), 363–370, 2007.

719

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS SOLICITUDES DE NT-PROBNP POR PARTE DE ATENCIÓN PRIMARIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Navarro-Casado, P. Juan Garcia, L. Zafrilla Garcia, C. Serrano Lopez, E. Simarro Rueda, M.F. López Marín, J.A. Blazquez Cabrera, M.A. Juncos Tobarra.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

**Introducción:** El propéptidonatriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) es el biomarcador de referencia en la insuficiencia cardíaca (IC), se ha propuesto que puede utilizarse para evaluar el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2).<sup>1</sup> El nuevo uso propuesto para NT-proBNP proporciona un biomarcador preciso que ayuda a identificar pacientes con alto riesgo

cardiovascular. El tratamiento farmacológico temprano podría optimizar ser cardioprotector.<sup>2</sup>

**Objetivos:** Evaluar los resultados obtenidos de NT-proBNP en población de atención primaria. Comparar los resultados entre pacientes con tratamiento antidiabéticos orales e insulinas (PTADOI) frente a los no diabéticos.

**Material y Métodos:** Las mediciones de NT-proBNP se realizaron en un equipo Cobas 6000 de Roche. Se extrajeron los datos de las peticiones de NT-proBNP de omega3000 durante el año 2022. Se seleccionaron las peticiones de Atención Primaria. Se cruzó con los datos de farmacia sobre fármacos antidiabéticos orales e insulinas. Se clasificaron los pacientes en grupos según edad y valores de NT-proBNP en base al Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica de 2016.<sup>3</sup> Análisis estadístico SPSS11.0 descriptivo: Edad, sexo. Los datos se recogen en la Tabla 1. Análisis comparativo: Se compararon los valores entre pacientes PTADOI y el resto mediante el test U de Mann-Whitney y mediante regresión lineal para valorar la influencia de otros factores como edad y sexo.

**Resultados:** Hubo 2096 solicitudes de NT-proBNP. Edad fue 67 años varones, 69 años mujeres (no diabéticos) y en PTADOI de 75 años varones y 77 años mujeres. Los valores de NT-proBNP no se ajustaron a la distribución normalidad (test KS  $p < 0.001$ ). La proporción de PTADOI mayores de 75 fue de 32%, la prevalencia de diabetes en España en la misma franja de edad fue 23.25 % (datos 2020)<sup>4</sup>, proporción significativamente mayor que la prevalencia referida ( $p < 0.001$ ). Análisis comparativo: mostró diferencia en NT-ProBNP entre los grupos: PTADOI / no diabéticos. ( $p: 0.042$ ). En el análisis de regresión lineal la edad fue la única variable predictora que se mantuvo significativa ( $p: 0.041$ ).

#### Resultados:

NT-proBNP	<50	50-75	>75	PTADOI	no diabéticos
total	273	882	940	508	1588
Varones (%)	42	52	41	52	44
Mujeres (%)	58	48	59	48	56
PTADOI (%)	3	23	32		
rango pg/mL	10 a 9953	10 a 28757	10 a >35000	10 a 28757	10 a >35000
mediana pg/mL	2770	3077	2742	3035	2792
porcentaje <300 (%)	14	4	3	3	6
porcentaje 300-450 (<50a) (%)	2			0	0
porcentaje 300-900 (50-75a) (%)		4		1	2
porcentaje 300-1800 (>75a) (%)			31	16	14
porcentaje >450 pg/mL (<50a) (%)	85			1	14
porcentaje >900pg/mL (50-75a) (%)		92		38	39
porcentaje >1800pg/mL (>75a) (%)			65	41	26

#### Conclusiones:

1. Hubo una proporción mayor de pacientes PTADOI a los que se les solicitó la prueba NT porBNP que lo

esperado por edad.

2. Los pacientes PTADOI fueron de mayor edad que los no diabéticos.
3. Aunque los pacientes PTADOI presentaron valores más elevados de NT proBNP en el análisis de regresión lineal, solamente la edad mostro significación estadística.

#### Bibliografía:

- Rosano, G.M. et al., Card Fail Rev. (2017); doi: 10.15420/cfr.2016.20:2.
- Einarson TR et al. CardiovascDiabetol. (2018); doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
- D.A. Pascual-Figal<sup>a</sup>, J. Casademont<sup>b</sup>, J.M. Lobos<sup>c</sup>, et al DOI: 10.1016/j.rce.2016.02.008
- <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472>

## 720

### BIOMARCADORES SÉRICOS RELACIONADOS CON LA VULNERABILIDAD DE LA PLACA DE ATEROMA EN PACIENTES CON ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA

R. Losa Rodríguez<sup>1</sup>, L. Del Río Solá<sup>2</sup>, H. Gonzalo Benito<sup>2</sup>, C. Gonzalez Calabaza<sup>1</sup>, G. Rodríguez Pérez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal Santiago Apostol, Miranda de Ebro;

<sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid; <sup>3</sup>Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero.

**Introducción:** La enfermedad aterosclerótica carotídea (EAC) es un engrosamiento de la íntima por la formación de una placa ateromatosa. Estas placas pueden ser estables, permaneciendo estáticas o creciendo lentamente; o inestables con importante contenido inflamatorio y tendencia a la rotura, pudiendo ocasionar trombosis, oclusión o infarto antes de generar una estenosis hemodinámicamente significativa.

Entre los principales factores de riesgo de aterosclerosis destacan la dislipemia, el síndrome metabólico e inflamación, entre otros.

El estrés oxidativo contribuye al desarrollo de la placa ateromatosa provocando disfunción endotelial y promoviendo la peroxidación lipídica. Los antioxidantes reducen o bloquean las especies reactivas de oxígeno, disminuyendo el daño oxidativo. El ácido úrico se comporta como antioxidante, en ambientes más hidrofílicos y presencia de ácido ascórbico; o como prooxidante, en ambientes más lipofílicos modulando la biodisponibilidad de óxido nítrico.

**Objetivos:** Evaluación de parámetros de análisis rutinario en analíticas de pacientes con EAC y su relación con el estado de vulnerabilidad de la placa ateromatosa.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo donde analizamos determinaciones en suero y plasma de pacientes con EAC antes de la endarterectomía durante el año 2021 (n=35). Relacionamos las variables según la morfología de la placa ateromatosa tras su exéresis (vulnerable y no calcificada o estable y calcificada).

Evaluaremos el perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL calculado, ApoB y triglicéridos), marcadores de inflamación (PCR y lactato) y niveles de urato. Las técnicas se realizaron en los autoanalizadores Cobas e501 (lactato) y e701 (resto de determinaciones bioquímicas) de Roche y ApoB mediante nefelometría.

Estudiamos las diferencias entre grupos (media±DS) mediante T-student si la distribución es normal y U-Mann-Whitney si la distribución no es normal (LDL y PCR). El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v.23 aceptando un valor  $p < 0,05$  como significativo.

#### Resultados:

	PLACA CALCIFICADA	PLACA NO CALCIFICADA	p
URATO (mg/dL)	5,27±1,74	6,76±1,56	0,04
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	138,00±26,12	164,32±38,69	0,06
HDL (mg/dL)	42,65±8,73	40,02±6,72	0,49
LDL (mg/dL)	71,10±20,00	87,68±32,12	0,23
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	121,31±52,14	152,82±77,42	0,24
ApoB (mg/dL)	78,04±20,44	83,32±32,64	0,74
PCR (mg/L)	13,36±22,85	5,9±8,50	0,72
LACTATO (mmol/L)	1,71±0,86	1,54±0,57	0,65

**Conclusión:** Teniendo en cuenta los factores de riesgo conocidos de aterosclerosis decidimos evaluar los parámetros rutinarios solicitados en suero para estos pacientes y comprobar si alguno podía reflejar el ambiente local redox de la placa ateromatosa. Aunque se observaron diferencias en el perfil lipídico, siendo superior el colesterol total, HDL, triglicéridos y ApoB en los pacientes con placas vulnerables, ninguna fue estadísticamente significativa.

La diferencia de concentración de urato en suero sí fue estadísticamente significativa, obteniendo valores superiores en pacientes con placa ateromatosa vulnerable respecto a la placa más estable y calcificada. Teniendo en cuenta la dualidad oxidante-antioxidante de este parámetro, dicha elevación podría manifestar la necesidad de contrarrestar el estrés oxidativo de la placa o bien reflejar el estado redox prooxidante de las placas más vulnerables. Son necesarios más estudios y medidas del marcador en el microambiente de la placa para poder definir su papel adecuadamente, pero estos hallazgos convierten al urato en un marcador prometedor, accesible, barato y sencillo de analizar en esta patología.

#### Bibliografía:

- González-Fajardo JA et al. Relación entre la morfología de la placa y la clínica. *Angiología*. 2004;56:97-108.
- Naghavi M et al. From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003; 108: 1772-8.
- Sautin Y et al. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Jun;27(6):608-19.

721

### CA 125: ROMPIENDO BARRERAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

L. Gómez Martínez, M. García Cocera, I. Ortega Madueño, M.D. Ortega Heredia, J.C. Narvaez Isaza, P. López Benedicto, J. Povedano Rosa, S. Muñoz Madrid.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca (IC) es fundamentalmente clínico. En episodios de descompensación, los signos y síntomas asociados a la congestión pueden ser difíciles de interpretar. Hasta ahora se ha utilizado la porción N-terminal del pro-péptido natriurético auricular (NT-proBNP) como biomarcador diagnóstico, evolutivo y pronóstico. En los últimos años se ha relacionado la concentración de antígeno carbohidrato 125 (CA 125) con parámetros clínicos de congestión.

**Objetivos:** Evaluación del CA 125 y del NT-proBNP como biomarcadores de congestión en el contexto de insuficiencia cardiaca.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo que incluyó a 64 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca aguda o crónica en nuestro hospital entre los meses de febrero y mayo del 2023. Se midieron simultáneamente el NT-proBNP, mediante inmunoquimioluminiscencia (Dimension Vista, Siemens®); y el CA 125 mediante ensayo inmunoenzimático (UniCel DxI 800, Beckman Coulter®). Los pacientes se clasificaron en tres grupos: pacientes sin edema ni derrame, pacientes con edema y pacientes con derrame pleural. Se consideró estado de congestión la presencia de edema y/o derrame pleural.

Se realizaron curvas ROC para cada uno de los biomarcadores (CA 125 y NT-proBNP) para establecer los puntos de corte óptimos y así discriminar cada una de las patologías estudiadas (derrame, edema y congestión). Considerando los puntos de corte seleccionados, se estudió el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para cada biomarcador mediante tablas de contingencia (2x2). Para el análisis estadístico se empleó el software MedCalc.

#### Resultados:

	CA 125			NT-proBNP		
	Punto de corte (U/mL)	S(%)	(E%)	Punto de corte (pg/mL)	S(%)	E(%)
Edema	49.4	60.42	87.50	3971	52.08	50.00
Derrame pleural	49.0	68.42	76.92	3971	63.16	73.08
Congestión	49.0	57.14	100	3971	51.79	75.00

El punto de corte obtenido para el CA 125 presenta mejor sensibilidad y especificidad que el del NT-proBNP para discriminar edema, derrame y estado de congestión en el contexto de IC en los pacientes estudiados.

Se calcularon los VPP y VPN para cada biomarcador, considerando los puntos de corte para los que se obtuvo la máxima especificidad para cada patología estudiada. Adicionalmente, se estudió el VPN de la combinación de los dos biomarcadores para discriminar pacientes que no presenten ninguna de las patologías estudiadas.

	Edema	Derrame pleural	Congestión
CA 125>49	VPP=88% VPN=39%	VPP=79% VPN=61%	VPP=97% VPN=23%
NT-proBNP>4000	VPP=74% VPN=24%	VPP=77% VPN=58%	VPP=94% VPN=18%
CA 125<49 NT-proBNP<4000	VPP=80% VPN=35%	VPP=75% VPN=75%	VPP=95% VPN=30%

Se observa que el CA 125 presenta mejor VPP que el NT-proBNP para todas las patologías consideradas. La

combinación de ambos biomarcadores, solo muestra un VPN aceptable en el caso de derrame pleural, demostrando una mejora respecto al uso de cada biomarcador por separado.

**Conclusiones:** El CA 125 es mejor biomarcador de derrame, edema y congestión que el NT-proBNP. El uso combinado de ambos biomarcadores, permite discriminar pacientes que no presentan derrame pleural con un VPN aceptable (75%) cuando dichos pacientes presenten ambos biomarcadores por debajo de los puntos de corte obtenidos en este estudio, mejorando la rentabilidad diagnóstica respecto al uso individualizado de cada uno de los biomarcadores por separado.

#### Bibliografía:

- Núñez, J., Núñez, E., Sanchis, J., Bodí, V., Fonarow, G. C., Miñana, G., ... & Llàcer, A. (2012). Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *International journal of cardiology*, 159(1), 21-28.
- Yoon, J. Y., Yang, D. H., Cho, H. J., Kim, N. K., Kim, C. Y., Son, J., ... & Chae, S. C. (2019). Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 34(4), 811.

722

### CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 BASADA EN LA SOLICITUD DE NTPROBNP

M.C. Lorenzo-Lozano, L. Cervera-Palou, S. Torres-Mateos, M. Fdez-Rufete-Lozoya, M. Torres-Fdez, M. Juan Asperilla, L. Morell-Jurado, E. De Rafael Gonzalez.

*Hospital General Universitario de Toledo, Toledo.*

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad heterogénea cuya morbilidad varía en función de diferentes factores de riesgo individuales concretos. Un 30% puede desarrollar enfermedad cardiovascular, siendo importante anticiparse en la identificación del riesgo de insuficiencia cardíaca (IC). El marcador NTproBNP es el principal biomarcador para la detección de IC, con una nueva finalidad de uso clínico en la selección del riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. La intervención precoz mejora la calidad de vida y disminuye mortalidad y hospitalización por IC.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es conocer en nuestro entorno la utilidad del uso de NTproBNP en el seguimiento de DM2, comparando la selección de pacientes en riesgo con la medida de HbA1c.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo observacional retrospectivo. Se exportaron todos los resultados de analíticas realizadas en el último año a pacientes, mayores de 18 años, atendidos en Atención Primaria, que incluyeran la determinación de HbA1c y NTproBNP con solicitud de protocolo de diabetes.

Se clasificaron los resultados numéricos en dos categorías, alto riesgo y bajo riesgo de enfermedad cardiovascular e IC. Para ello se utilizaron los siguientes puntos de corte:

- Bajo riesgo: HbA1c <7% y NTproBNP <125 pg/mL
- Alto riesgo: HbA1c >7% y NTproBNP >125 pg/mL

Fueron estudiados 718 pacientes. Se analizó la distribución de todas las variables seleccionadas: edad, sexo, HbA1c, NTproBNP y clasificación de riesgo de IC. Así como la concordancia (Índice Kappa) y asociación (Chi cuadrado de Pearson) entre la clasificación del riesgo obtenida por las dos variables de estudio. Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS v17.

**Resultados:** En la población estudiada la edad media fue 71.69 años (SD 15.52), de ellos 369 mujeres (51.40%). La tabla 1 representa la distribución de los resultados obtenidos en función del punto de corte establecido y la tabla 2 la distribución en función de la clasificación del riesgo.

Tabla 1: Resumen de resultados:

Variable	Media (SD)
NTproBNP >125 pg/mL	947 (1547)
NTproBNP <125 pg/mL	55 (33)
HbA1c <7%	5.8 (0.5)
HbA1c >7%	8.3 (1.4)

Tabla 2: Distribución de riesgo.

	HbA1c Riesgo Alto IC	HbA1c Riesgo Bajo IC
NTproBNP Riesgo Alto IC	66	361
NTproBNP Riesgo Bajo IC	38	253

El resultado más significativo fue que el 50,3% de los pacientes se clasificaron como alto riesgo de IC con un resultado de HbA1c de buen control. El análisis de concordancia obtuvo un Índice Kappa de 0.1, y el análisis estadístico de asociación con la Chi cuadrado de Pearson,  $p=0.370$ .

**Conclusión:** A pesar de las limitaciones del estudio por su carácter retrospectivo, los resultados encontrados son concordantes con los encontrados en la bibliografía. La utilidad clínica del NTproBNP en la clasificación de IC en DM2 es relevante y no dependiente del valor de HbA1c en las personas diabéticas estudiadas en nuestro trabajo.

Se presenta un nuevo marco de atención al paciente DM2 que mejora la calidad de los cuidados recibidos al poder ser clasificados por su factor de riesgo independiente de IC.

#### Bibliografía:

- Einarson TR, Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
- Pandey, Ambarish. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes. *Heart Failure* 2021;9.(3); 215-223.

723

### COLESTEROL LDL CORREGIDO POR LIPOPROTEÍNA (A): ¿CUÁNDO RECALCULARLO?

D. Ceacero-Marín, A. Gisbert-Alonso, L. Martínez-Zamorano, I. Cachón-Suárez, M.J. Castro-Castro.

*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** La concentración sérica de colesterol LDL (LDL-C) es una magnitud esencial en la prevención de la enfermedad cardiovascular y en el manejo terapéutico de

la dislipidemia. La fórmula de Friedewald, ampliamente utilizada en los laboratorios clínicos, presenta ciertas limitaciones, como la inexactitud ante concentraciones de triglicéridos  $>2,3$  mmol/L y de LDL-C  $<0,65$  mmol/L (1).

Otra limitación de la fórmula de Friedewald es que su estimación engloba el colesterol procedente de las partículas de lipoproteína (a) (Lp(a)), pudiendo sobrestimar la concentración de LDL-C en pacientes con hiperlipoproteinemia(a).

Se han publicado varias fórmulas para recalcular el LDL-C en función de la concentración de Lp(a) ( $LDL-C_{Lp(a)}$ ). Una de ellas es:  $LDL-C_{Lp(a)}(mg/dL) = LDL-C(mg/dL) - [0,3 \times Lp(a)(mg/dL)]$ , si la medición de Lp(a) se realiza en mg/dL. En cambio, si se mide en nmol/L, se puede utilizar:

$LDL-C_{Lp(a)}(mg/dL) = LDL-C(mg/dL) - [0,077 \times Lp(a)(nmol/L)]$  (2).

**Objetivo:** Estimar la concentración sérica de Lp(a) a partir de la cual debería corregirse la concentración de LDL-C.

**Material y métodos:** Se exportó una base de datos del laboratorio con concentraciones séricas de Lp(a) y LDL-C desde 2017. La concentración de Lp(a) (nmol/L) se midió mediante inmunoturbidimetría (módulo c702, analizador cobas®8000 (Roche Diagnostics)). La concentración de LDL-C se estimó mediante la fórmula de Friedewald, siendo rechazados aquellos resultados cuyas concentraciones de triglicéridos eran  $>2,3$  mmol/L y LDL-C  $<0,65$  mmol/L.

La concentración de  $LDL-C_{Lp(a)}$  fue estimada mediante la fórmula:

$LDL-C_{Lp(a)}(mg/dL) = LDL-C(mg/dL) - [0,077 \times Lp(a)(nmol/L)]$ .

Asimismo, se calculó la diferencia porcentual (Dif%) del  $LDL-C_{Lp(a)}$  respecto al LDL-C.

Se realizó una regresión lineal donde la variable dependiente representa Dif% y la variable independiente la concentración de Lp(a) en nmol/L.

La diferencia máxima permitida se estableció en función del requisito de error máximo permitido ( $\delta rMP$ ), siendo este del 5% (3).

**Resultados:** El ajuste de los datos ( $n=4634$ ) mediante regresión lineal dio lugar a la siguiente ecuación:

$$Dif\% = -0,1074 \times Lp(a) + 0,0103 \quad (R^2 = 0,7062).$$

Considerando que Dif% sea del 5% ( $\delta rMP$ ), el límite de concentración de Lp(a) sería de 47 nmol/L.

Con estos resultados, del total de datos de LDL-C con Lp(a)  $>47$  nmol/L ( $n=2190$ ), se recalcarían un 53 % de los resultados de LDL-C.

**Conclusiones:** Aplicando un criterio metrológico ( $\delta rMP$ ), no sería necesario una hiperlipoproteinemia(a) para recalcular el LDL-C, ya que el límite de concentración de Lp(a) obtenido (47 nmol/L), fue menor que el valor discriminante (75 nmol/L). Además, un elevado número de resultados de LDL-C (53 %) tendrían que ser recalculados.

Para poder recalcular el LDL-C, tendría que medirse la concentración de Lp(a) en cada solicitud, siendo esto contradictorio con la indicación de realizar su medición una sola vez en la vida. Una solución podría ser que una medición previa de Lp(a) de cada paciente fuera incorporada al sistema informático del laboratorio para realizar la estimación de  $LDL-C_{Lp(a)}$ .

Más estudios son necesarios para determinar aquellas situaciones en las cuales el paciente pueda obtener beneficios de un recálculo del LDL-C, ya sea reclasificando su riesgo cardiovascular o personalizando la terapia hipolipemiente tras este recálculo.

#### Bibliografía:

1. Quispe R, et al. Accuracy of low-density lipoprotein cholesterol estimation at very low levels. BMC Med. 2017. 15, 83.
2. Rosenson RS, et al. Quantification of LDL-Cholesterol Corrected for Molar Concentration of Lipoprotein(a). Cardiovasc Drugs Ther. 2022.
3. Warnick GR, et al. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the national cholesterol education program on the clinical laboratory. Clin Chem. 2002;48(1):11-7.

724

### COMPARACIÓN DE ALGORITMOS PARA HIPERQUILOMICRONEMIA PARA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

J. León Lázaro<sup>1</sup>, T. Arrobas Veilla<sup>2</sup>, M. Jiménez Barragán<sup>2</sup>, A. León Justel<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Mérida, Mérida; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Introducción:** La hiperquilomicronemia es una enfermedad genética, con una prevalencia de 1/1.000.000 de personas, que se caracteriza por una marcada elevación de quilomicrones y triglicéridos en sangre que provoca un mayor riesgo cardiovascular y un aumento en el riesgo de pancreatitis entre otros eventos.

Es una hiperlipemia de tipo I según la clasificación de Fredrickson que es causada por variaciones en los genes que codifican la lipoproteína lipasa y el gen de la Apo CII principalmente, aunque hay descritas alteraciones de otros genes que también pueden producir el mismo fenotipo.

**Objetivos:** El objetivo es realizar un análisis retrospectivo de pacientes con un posible algoritmo positivo para la identificación de la hiperquilomicronemia para conocer si la aplicación de estos algoritmos sería coste-efectivo en el manejo del paciente y en estratificar su riesgo cardiovascular.

**Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda de peticiones en el SIL de los años 2021 y 2022 que tuvieran hechas las determinaciones de Colesterol total (CT), Triglicéridos (TG) y ApoB. Se obtuvieron un total de 13954 peticiones correspondientes a 11325 pacientes a las que se calcularon los cocientes TG/ApoB, CT/ApoB y TG/CT.

Posteriormente se aplicaron los siguientes algoritmos para el cribado de hiperquilomicronemia:

Algoritmo 1: ApoB  $< 120$  mg/dL, TG  $\geq 130$  mg/dL, TG/ApoB  $> 8,8$ , CT/ApoB  $\geq 6,2$ .

Algoritmo 2: TG/CT  $> 5$ , ApoB  $< 100$  mg/dL, TG  $> 885$  mg/dL.

Algoritmo 3: ApoB  $< 120$  mg/dL, TG  $\geq 130$  mg/dL, TG/ApoB  $> 8,8$ .

**Resultados:** Tras la aplicación de los tres algoritmos, el algoritmo 1, el cuál es más restrictivo, solamente determina un paciente como posible hiperquilomicronemia mientras que con el algoritmo 2 son encontrado 63 pacientes y con el algoritmo 3 se localizan 119 pacientes.

**Conclusiones:** La aplicación en el SIL del algoritmo 1 sería coste-efectivo para poder seleccionar pacientes para realizar una ultracentrifugación, prueba *gold standard* junto con unos algoritmos específicos para el cribado de hiperquilomicronemia con esta técnica, lo que ayudaría a estratificar mejor el riesgo cardiovascular de los pacientes y



ofrecer el estudio genético para hacer segregación familiar y poder conocer más casos en las familias de los afectados.

**Bibliografía:**

1. Mach F. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. J Rev Esp Cardiol. 2020; 73(5): 403.e1-403.e70.
2. Wilson PWF. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. J Clin Lipidol. 2021; 15(5): 629-648.

**725**

**COMPARACIÓN DE FÓRMULAS PARA LA MEDICIÓN DEL COLESTEROL LDL**

A. Cortés Gómez<sup>1</sup>, M. Menacho Román<sup>1</sup>, E. Sancho<sup>1</sup>, L. Martínez Cid<sup>1</sup>, M. Linares Torres<sup>1</sup>, L. Alcázar García<sup>1</sup>, B. Nafría Jiménez<sup>2</sup>, I. Arribas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Donostia, San Sebastián.

**Introducción:** Las enfermedades cerebro vasculares (ECV) tales como la cardiopatía coronaria o el accidente cerebrovascular, generan una gran morbimortalidad en nuestro país. Un elemento clave para la prevención de estas enfermedades es un buen control de las alteraciones del metabolismo lipídico. Un analito que juega un papel fundamental en las ECV es el colesterol LDL, por eso es de gran importancia usar procedimientos adecuados para su cuantificación. El colesterol LDL se puede determinar en el laboratorio mediante métodos directos o bien, aplicando fórmulas para su medición.

**Objetivo:** Evaluar el grado de concordancia que existe entre los valores de medición directa del colesterol LDL (LDLm) y el valor estimado mediante las fórmulas de Friedewald, Sampson y Martin.

**Materiales y métodos:** Los datos analizados se recogieron entre octubre de 2022 y marzo de 2023 de un total de 1322 pacientes a los que les fue determinado el LDLm mediante el equipo Alinity c (Abbott). Se obtuvo el valor de LDLc usando las diferentes fórmulas que disponemos: Friedewald (fLDLc), Sampson (sLDLc) y Martin (mLDLc). Se estableció como punto de corte niveles de 400 mg/dL de TG para dividir en dos grupos a la población estudiada. Posteriormente evaluamos las distintas ecuaciones tomando como valor de referencia el LDLm y se realizó una comparación de Bland-Altman (BA), el coeficiente de correlación interclase (CCI) y se calculó el coeficiente de correlación (r) usando el software estadístico MedCalc.

**Resultados:** Atendiendo al punto de corte, la población se distribuye de la siguiente manera: TG≤400 mg/dL N=478 (36,2%) y TG>400 mg/dL N=844 (63,8%).

Para el grupo de TG≤400 mg/dL la media ± SD del LDLm fue de 137,1 ± 37,6 mientras que para el otro grupo de pacientes fue de 121,9 ± 39,5

Los resultados del análisis estadístico se recogen en la tabla.

**Conclusión:** El grupo de pacientes con TG≤400mg/dl, evidencia un alto nivel de concordancia entre el LDLm y el LDLc calculado por las diferentes fórmulas. No obstante, la fórmula de Friedewald presenta mayor diferencia de valores respecto al LDLm, que el resto de ecuaciones, infraestimando su valor.

Para el segundo grupo de pacientes con TG>400mg/dl se puede observar tal y como se describe en la literatura, que a partir de este valor de TG, la fórmula de Friedewald refleja un bajo grado de concordancia respecto al LDLm. La fórmula que presenta mayor similitud a la determinación directa fue la de Sampson. Además, esta ecuación tiene la ventaja de que no es demasiado compleja por lo que podría implementarse con relativa sencillez para el cálculo del LDL.

**Bibliografía:**

1. Piani F. Evaluation of twelve formulas for LDL-C estimation in a large, blinded, random Italian population. Int J Cardiol. 2021 May 1;330:221-227.
2. Arrobas-Velilla T. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles ¿qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico?. Clínica e investigación en arterioesclerosis 35 (2023) 91-100.

**726**

**COMPARACIÓN ENTRE CA125 Y NT-PROBNP COMO MARCADORES DE CONGESTIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA**

J.B. Fructuoso Martínez, X. Aparisi Domingo, F.M. Cabrera Hurtado, F.J. Gómez Romero, N. Jimenez Collados, L. Rincón De Pablo.

Hospital General, Ciudad Real.

**Introducción:** La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es un síndrome de disfunción ventricular caracterizado por la incapacidad del corazón para mantener un gasto cardiaco adecuado. Se asocia con frecuentes episodios de descompensación clínica condicionando una elevada morbimortalidad. El diagnóstico inicial se basa en la evaluación clínica, radiografías de tórax (Rtx.), ecocardiografía y estudio de concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos (NT-PROBNP).

Método		Media ± SD	CCI (IC 95%)	Bland-Altman (media absoluta ± 1,96SD)	r
Friedewald	≤400	115,7±37,3	0,9518 (0,89-0,92)	21,5 (-10 a 52,9)	0,91 (p<0,0001)
	>400	80,4±79,4	0,6855 (0,64-0,72)	41,5 (-78,7 a 161,7)	0,65 (p<0,0001)
Sampson	≤400	142,6±33,6	0,9534 (0,89-0,92)	-5,5 (-34,9 a 24)	0,92 (p<0,0001)
	>400	126,4±42,8	0,826 (0,80-0,84)	-4,6 (-66,7 a 57,6)	0,71 (p<0,0001)
Martin	≤400	133,2±34,1	0,9551 (0,89-0,92)	3,9 (25,3 a 33,1)	0,92 (p<0,0001)
	>400	120,9±58,6	0,7778 (0,74-0,80)	0,92(-82,6 a 84,5)	0,69 (p<0,0001)

(Comunicación 725)

El antígeno carbohidratado 125 (CA125) es una glicoproteína clásicamente utilizada como marcador tumoral (MT) en el seguimiento del cáncer ovárico. Su elevación también se ha asociado a otras enfermedades malignas y benignas, como la presencia de derrame pleural (DP), uno de los signos congestivos típicos de la ICC asociado a una peor evolución del paciente. Son numerosas las publicaciones que proponen el CA125 como marcador para estudiar el pronóstico de pacientes con ICC en relación al grado de DP.

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio ha sido evaluar el NT-PROBNP y el CA125 como marcadores pronósticos de la ICC, relacionando una peor diagnosis con la presencia de DP.

**Materiales y métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo de aquellos pacientes ingresados en Medicina Interna por ICC durante 2022 que presentaron determinaciones conjuntas de CA125 y NT-PROBNP, obteniendo una muestra total de 160 enfermos. La marcadores se determinaron mediante inmunoensayos disponibles comercialmente (módulo e801 COBAS 8000, Roche Diagnostics) y la presencia de DP por valoración de las Rtx. Los valores de referencia establecidos en nuestro Laboratorio son CA125<35 U/mL y NT-PROBNP<125 pg/mL.

Se aplicó un análisis no paramétrico Wilcoxon-rank para establecer la relación de cada marcador con la presencia o no de DP. Adicionalmente, se realizó un *odds ratio* (OR) univariante para expresar si el aumento de ambos marcadores era significativo con el riesgo de DP.

**Resultados:** La tabla obtenida mediante Wilcoxon-rank muestra la existencia de diferencias muy significativas ( $p<0.001$ ) para los niveles de ambos marcadores en presencia y ausencia de DP. Los valores representados indican la media de cada marcador en ambas situaciones, mostrando que valores superiores son más sugestivos de DP.

Características	No(94)	Si(66)	p-value <sup>2</sup>
CA125	30	121	<0.001
NT-PROBNP	5802	9444	<0.001

Tabla 1. Resultados test Wilcoxon-rank.

Para comparar la utilidad de ambos marcadores realizamos un OR univariante. Los resultados son más prometedores para CA125 con un OR de 1.5, indicando que por cada unidad que aumente el marcador es 1.5 más probable la presencia de DP ( $p<0.001$ ). Por el contrario, obtuvimos un valor nulo para NT-PROBNP (OR: 1,  $p=0.022$ ).

Dependiente: Derrame	No	Si	OR
CA125	29.9	121.4	1.5 (1.4-1.6, $p<0.001$ )
NT-PROBNP	5802.4	9444.4	1.00 ( $p=0.022$ )

Tabla 2. Resultados OR univariante.

**Conclusión:** En este estudio se confirma la utilidad de CA125 como marcador pronóstico de congestión en la insuficiencia cardiaca. La presencia de DP se relaciona con niveles mayores en ambos marcadores, en especial para CA125, donde valores superiores a 35U/mL fueron más sugestivos de la presencia de derrame. El OR reafirma la superioridad del MT para predecir la congestión en pacientes con IC.

#### Bibliografía:

- Pau Llàcer. Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardiaca. Nueva era en la monitorización y control del tratamiento, Medicina Clínica, Volume 152, Issue 7, 2019, Pages 266-273, ISSN 0025-7753, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.08.020>.
- Núñez, J. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC. Heart failure*, 8(5), 386–397, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.005>
- Soler, M. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *International journal of cardiology*, 308, 54–59, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.027>

#### 727

### COMPARACIÓN ENTRE CA125 Y NTPROBNP PARA VALORAR CONGESTIÓN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

L. De La Casa Domingo, E. Jaime Lara, N.M. Aguado Márquez, M. Boufounas, N. Muñoz Gómez, R. Barquero Jimenez, A. Redruello Alonso, J.M. Acedo Sanz.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón.

**Introducción:** La principal aplicación de la determinación del CA125 es el estudio de pacientes con cáncer de ovario, pero también podemos encontrar valores elevados por encima del límite de normalidad > 35UI/ml en otras condiciones benignas y malignas.

En pacientes con insuficiencia cardiaca(IC), los niveles de CA125 pueden estar elevados, lo que se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico del paciente.

En la IC los síntomas y signos clínicos tienen una capacidad limitada para evaluar la sobrecarga hídrica, recientes estudios sugieren que los niveles de CA125 pueden estar relacionados con el estado de congestión en dichos pacientes.

**Objetivos:** Evaluar la asociación entre la presencia de datos clínicos de congestión (edema periférico y derrame pleural) y las concentraciones de CA125 y NT-proBNP.

Establecer un punto de corte que diferencie dos grupos de pacientes, con congestión y sin congestión.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 72 pacientes ingresados por un episodio de insuficiencia cardiaca aguda(ICA) o remitidos a consulta de insuficiencia cardiaca crónica(ICC) en el que se registró la presencia de derrame pleural y edema periférico, datos clínicos de congestión, y las concentraciones de CA125 y NT-proBNP, ambos analizados por el ADVIACentaur-XPT (Siemens-Healthineers).

Para la recogida de datos y el análisis estadístico se utilizaron las plataformas Excel® y IBM SPSS Statistics.

El análisis de resultados se realizó mediante el cálculo de las medianas, la prueba U de Mann-Whitney y el análisis de curva ROC.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en la tabla.

El análisis ROC para CA125 y edema periférico mostró un punto de corte de 31.25 UI/ml, con un área bajo de curva (AUC) de 0.812. Este punto de corte tendría una sensibilidad de 84.4% y una especificidad de 82.5%.

	Con derrame pleural (n=6)	Sin derrame pleural (n=16)	p-valor Prueba U de Mann-Whitney Derrame pleural	Con edema periférico (n=32)	Sin edema periférico (n=40)	p-valor Prueba U de Mann-Whitney. Edema periférico
CA125UI/ml	57 (46-128,25)	12,5 (7-61,25)	0,017	52,50 (41-90)	16,50 (8-28)	0,000
NT-proBNP	1704,0 (861,25-3886,2)	3152,5 (1396,5-10528,5)	0,499	2227,5 (1062,7-5266,2)	3156,0 (1544,5-7177,7)	0,371

Tabla 1: Distribución de los marcadores y datos clínicos de congestión. Mediana, rango intercuartílico y resultados de la prueba U de Mann-Whitney. (Comunicación 727)

### Conclusiones:

- Los resultados obtenidos muestran que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de los valores de CA125 de aquellos pacientes que presentan edema periférico y derrame pleural de los que no tienen datos clínicos de congestión. El NT-proBNP no muestra diferencias significativas.
- Existe una asociación positiva entre los valores de CA125 y el estado de congestión, esto convierte al CA125 en una herramienta útil para distinguir pacientes con congestión en los que los síntomas y signos clínicos no aportan datos y que se beneficiarían de una terapia diurética más intensiva.
- La curva ROC para CA125 y edema periférico muestra un punto de corte de 31.25 UI/ml, próximo al punto de corte establecido >35 UI/ml como marcador tumoral, lo que sugiere que dicho punto de corte puede ser utilizado también en este ámbito.

### Bibliografía:

- Pau Llàcer, Comparación entre CA125 y NT-proBNP para valorar la congestión en insuficiencia cardíaca aguda, Medicina Clínica, Volume 156, Issue 12, 2021, Pages 589-594.
- Gema Miñana, Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure, European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care, Volume 9, Issue 5, 1 August 2020, Pages 437-447.
- Núñez, J., Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. Eur J Heart Fail, 23, (2021): 1445-1457.

728

## COMPARACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL COLESTEROL LDL (ECUACIONES DE FRIEDEWALD, MARTIN/HOPKINS Y SAMPSON Y MEDIDA DIRECTA)

A.B. Lasierra Monclús, A. Carazo García, M. Ferrer Giménez, I. Vallés Díez, C. Llimiñana Ordás, P. González García, M. Villarroya Salcedo, J. Puzo Foncillas.

Hospital General San Jorge, Huesca.

**Introducción:** El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es un índice aterogénico bien establecido y sus niveles determinan el inicio y el manejo del tratamiento de la enfermedad cardiovascular. El método de referencia es la medición mediante ultracentrifugación (beta-cuantificación), sin embargo, requiere mucho tiempo, es costoso y no es una técnica rutinaria de los laboratorios clínicos.

El C-LDL se ha calculado tradicionalmente utilizando la ecuación de Friedewald, ampliamente adoptada en la práctica clínica, aunque es subestimado a niveles bajos de C-LDL y/o altos de triglicéridos (TG) lo que puede llevar a tratamientos insuficientes. Se han propuesto nuevas ecuaciones superiores a la de Friedewald para calcular el C-LDL, como son la de Martin/Hopkins y Sampson, pero los datos comparativos entre ellas son limitados. En los últimos años, los métodos directos se han propuesto como método alternativo y algunos estudios han demostrado mayor exactitud que las fórmulas.

**Objetivo:** Comparar la cuantificación de C-LDL por medición directa con los resultados obtenidos mediante las ecuaciones de Friedewald, Martin/Hopkins y Sampson.

**Material y Métodos:** Desde junio de 2020 hasta marzo de 2023 se seleccionaron un total de 18.951 pacientes con estudio completo de perfil lipídico (C-LDL método directo, colesterol total, C-HDL y TG (Beckman Coulter)). Se eliminaron 119 pacientes por presentar TG > 1000 mg/dL, resultando una n=18.832. Para todos ellos, se calcularon las ecuaciones de Friedewald, Martin/Hopkins y Sampson. Para determinar el error total (%) se ha calculado la diferencia porcentual entre el C-LDL calculado por las distintas fórmulas y el directo.

Se establecieron distintos grupos en función de los niveles de C-LDL mediante método directo (<70, 70-110, 110-190 y >190 mg/dL) y de los niveles de TG (<150, 150-400 y >400 mg/dL) para valorar el comportamiento de los distintos métodos de medida en función de ellos. Dentro de cada grupo se determinó el porcentaje de resultados de C-LDL que superan el error total del 12% respecto al método directo.

**Resultados:** La población total tenía una media de 64,4 (±18,8) años y el 63,9% eran varones. Usando la ecuación de Friedewald, Sampson y Martin/Hopkins, el porcentaje de pacientes con niveles de C-LDL < 70 mg/dl fueron del 81,9%, 69,5% y 62,9%, respectivamente. Y por el método directo únicamente un 27,6%.

Para TG < 150 mg/dL las tres ecuaciones se comportan de forma similar, siendo su error total muy bajo para C-LDL > 110 mg/dL (las 3 < 12%).

En el grupo de TG 150-399 mg/dL, la ecuación de Martin/Hopkins es la que presenta menor error total respecto al método directo, siendo la peor la de Friedewald.

Martin/Hopkins es la que presenta menor error total, incluso para TG > 400 mg/dL. Se observan diferencias de esta ecuación respecto a Friedewald y Sampson de hasta 26,1 mg/dL y 22,7 mg/dL, respectivamente.

**Conclusiones:** Friedewald y Sampson podrían llevar a la infraestimación con TG > 150 mg/dL y, por tanto, infradosificación de las terapias antilipemiantes en pacientes con riesgo cardiovascular. Martin/Hopkins también infraestimaría si la comparamos con el método directo.

Para TG > 150 mg/dL, Martin/Hopkins sería la más adecuada y el método directo sería una alternativa correcta

en los casos en que esta fórmula presenta mayor error total (C-LDL<70mg/dL y TG>150mg/dL).

#### Bibliografía:

- Sajja A, et al. Comparison of Methods to Estimate Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With High Triglyceride Levels. *JAMA Netw. Open.* 2021;4:e2128817. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28817
- Shi B, et al. Comparison of Estimated LDL Cholesterol Equations with Direct Measurement in Patients with Angiographically Confirmed Coronary Artery Disease. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9:342. doi: 10.3390/jcdd9100342

729

### CONCORDANCIA ENTRE LA FÓRMULA DE SAMPSON Y LA FÓRMULA DE MARTIN-HOPKINS EN LA ESTIMACIÓN DEL COLESTEROL LDL EN PACIENTES CON NIVELES DE COLESTEROL LDL BAJOS

M. Boufounas, A. Torregrosa Benavent, J.M. Acedo Sanz, F.J. García Íñigo, J. Docampo Cordeiro, E. Jaime Lara, C. Guijarro Herraiz.

*Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** En los pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) muy alto es esencial la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, considerándose un adecuado control del colesterol LDL (c-LDL) valores < 55 mg/dL. Para su determinación en la práctica real de un laboratorio clínico, se utiliza rutinariamente la fórmula de Friedewald (FF). No obstante, ésta presenta resultados de c-LDL imprecisos en los pacientes con valores de c-LDL<55 mg/dl y/o triglicéridos (TG) >400mg/dl.

Por ello, se desarrollaron dos nuevas fórmulas: la fórmula modificada de Martin/Hopkins (FMH) y la fórmula de Sampson (FS) cuyo objetivo era mejorar la precisión en la estimación del c-LDL. Sin embargo, no existen datos suficientes para sugerir la superioridad de una frente a la otra.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia entre las dos nuevas fórmulas, la de Martin/Hopkins (FMH) y la de Sampson (FS), en pacientes con riesgo cardiovascular muy alto.

**Material y Métodos:** Estudio observacional transversal, en el que se incluyeron 4.477 muestras de pacientes con RCV muy alto procedentes de consultas externas de cardiología con solicitud de colesterol LDL entre el año 2017 y 2022. De éstas se excluyeron aquellas muestras sin petición de colesterol HDL y/o TG, y aquellas con niveles de TG fuera de rango para la aplicación de dichas fórmulas.

El tamaño muestral resultante fue de 4.400 muestras, de las que se estimó el colesterol LDL mediante las siguientes fórmulas:

1. FS:  $c\text{-LDL} = (CT/0.948) - (c\text{-HDL}/0.97) - ((TG/8.56) + ((TG \times c\text{-noHDL})/2140) - ((TG^2)/16100)) - 9.44;$
2. FMH:  $c\text{-LDL} = c\text{-noHDL} - (TG/\text{factor ajustable}).$

Para analizar la concordancia entre éstas se realizó un análisis gráfico por Bland-Altman, un análisis de concordancia Kappa de Cohen según valores de adecuado control del c-LDL (<55mg/dl) y el coeficiente de correlación intraclass (CCI), así como el test de asimetría de Mc Nemar.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de

68.5±13.6 años, 33% mujeres. La concordancia cualitativa por el índice Kappa según el valor de adecuado control del c-LDL entre FS y FMH fue de 0,94 (IC95%: 0,93-0,95). La concordancia cuantitativa en la clasificación de los pacientes es buena, CCI entre FS y FMH 0,996 (IC95%: 0,996-0,996). Sin embargo, con el test de asimetría de Mc Nemar se observa discordancia asimétrica significativa en la clasificación de pacientes con mal control del c-LDL (p<0,000), siendo clasificados como mal controlados por FMH, pero no por FS, observándose discrepancia en un solo sentido. En la gráfica de BlandAltman se hallaron 243 pacientes fuera de las bandas de concordancia, el límite de concordancia fue entre -5 y 5, y el sesgo sistemático fue de 0,3 unidades a favor de FMH. Además, se observa que las diferencias son mayores con valores altos de c-LDL.

**Conclusiones:** Las fórmulas de Martin-Hopkins y Sampson muestran una concordancia muy buena tanto cualitativa como cuantitativa en el cálculo del c-LDL, siendo ambas una alternativa válida frente a la fórmula de Friedewald en pacientes con niveles bajos de c-LDL (<55mg/dl), obteniendo por ambas resultados similares para el cálculo del c-LDL en pacientes con RCV muy alto.

#### Bibliografía:

1. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile?. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles: ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico?. *Clin Investig Arterioscler.* 2023;35(2):91-100.
2. Sampson M, A new equation for calculation of LowDensity Lipoprotein Cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia, *JAMA Cardiology*,2020 1;5(5):540-548. 2. Prada de Medio E,
3. Visseren FLJ et al. (2021). ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 42, 3227-3337.

730

### CRISTALES DE COLESTEROL: HALLAZGO INFRECUENTE EN LÍQUIDO PERICÁRDICO

L. Criado Cuenca, O. Baixauli Algilaga, A. Cerezo Nicolás, J.Á. López Albaladejo, R. Martínez López, A. Santos Martín, P. Izquierdo Martínez, A. Gómez Pérez.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** La disnea es la sensación subjetiva de dificultad respiratoria y entre sus múltiples causas encontramos la insuficiencia cardiaca. Dentro de ésta, el derrame pericárdico es una condición clínica caracterizada por la acumulación anormal de líquido en el espacio pericárdico. Se trata mediante pericardiocentesis percutánea con doble función, terapéutica y diagnóstica. Así, el examen químico-físico, citológico y microbiológico del líquido extraído es esencial para dilucidar la etiología del derrame.

**Exposición del caso:** Varón de 72 años que acude a Urgencias por cuadro de disnea de un mes de evolución. Tras un catarro inicial hace un mes describe un aumento progresivo de la disnea hasta hacerse de pequeños-

moderados esfuerzos. Como antecedente de interés presenta obesidad. Además, en 2016 sufrió un derrame pericárdico de causa no filiada descartándose neoplasia, infección activa, patología autoinmune y tiroidea en ese momento.

En la analítica se observa: creatinina: 1.38 mg/dL, urea: 55 mg/dL, colesterol: 96 mg/dL, triglicéridos: 74 mg/dL y LDL de 45 mg/dL. Se le realiza una radiografía de tórax objetivándose una importante cardiomegalia con derrame pericárdico. En la pericardiocentesis se extraen 1800 centímetros cúbicos de líquido enviándose al Laboratorio.

El líquido presenta aspecto turbio y coloración anaranjada-áurea. Leucocitos: 11.200/μL (polimorfonucleares: 89% mononucleares: 11%), hemáties: 8.400/μL, glucosa: 70 mg/dL, proteínas totales: 5 g/L, LDH: 244 mg/dL, ADA: 28,5 U/L (un valor superior a 45 U/L es sugestivo de infección por tuberculosis). Citología negativa para malignidad. Al visualizarse al microscopio óptico se observan placas romboideas, transparentes con esquinas cortadas e irregulares sospechosas de cristales de colesterol. Ante el hallazgo se miden los niveles de colesterol en líquido siendo de 101 mg/dL (valor normal inferior a 70 mg/dL).

El diagnóstico definitivo del paciente fue insuficiencia cardíaca secundaria a derrame pericárdico crónico severo.

A las 36 horas se retira el catéter de drenaje. A los dos meses el paciente refiere encontrarse bien, con poliuria asociada a la furosemida. Finalmente, se realizaron pruebas complementarias donde se midió factor reumatoide, ANA, ENA, anti-ADN, ANCA y detección de *Mycobacterium tuberculosis* con resultados negativos. Además, marcadores tumorales y TSH obtuvieron resultados dentro de la normalidad.

**Discusión:** La pericarditis por cristales de colesterol es una forma muy infrecuente de pericarditis caracterizada por la presencia en líquido pericárdico de cristales de colesterol, niveles elevados de colesterol en el mismo o ambos. Puede ser idiopática o asociarse a enfermedades sistémicas tales como artritis reumatoide, tuberculosis, hipotiroidismo o hipercolesterolemia. El incremento en la concentración de colesterol y su depósito sobre la membrana pericárdica produce una reacción inflamatoria granulomatosa contra cuerpo extraño con acumulación de líquido y perpetuación de la inflamación.

En pacientes como el caso que nos ocupa, es un hallazgo aislado y se denomina pericarditis idiopática por colesterol. Aunque su patogenia es desconocida, se ha propuesto que la fuente de colesterol sean las células pericárdicas lesionadas, hemáties lisados o una afección del drenaje linfático del pericardio. Este tipo de pacientes presentan derrames lentos, de gran volumen que suelen cronificar gracias a la adaptación del pericardio.

### 731

#### DETERMINACIÓN DE CK EN PACIENTES CON TROPONINAS NEGATIVAS Y SOSPECHA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

P.J. Márquez González, J.R. Ojeda Ramos, P. Nogueira Salguero, J.D.C. Rivero Santiago, M. Lorenzo Medina, M. Fernández Tagarro, J.J. Gordillo Perdomo, C. Domínguez Cabrera.

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

**Introducción:** El síndrome coronario agudo es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario en España. Para su diagnóstico desde el punto de vista del laboratorio se pueden determinar distintos biomarcadores cardíacos, siendo las troponinas de alta sensibilidad los más relevantes.

Diversos estudios han demostrado que con valores de troponinas de alta sensibilidad elevadas, estas aportan mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de síndrome coronario agudo, se elevan de manera más precoz, y su concentración se correlaciona con la extensión del daño miocárdico.

Pero, ¿aporta valor la determinación de creatin-cinasa (CK) en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo, en los que no exista elevación de troponinas de alta sensibilidad?

**Objetivos:** Valorar la utilidad de la determinación de CK en paciente con sospecha de síndrome coronario agudo y resultado de la determinación de troponina T de alta sensibilidad inferior a 5 ng/L

**Métodos:** Se han analizado durante un año 1095 muestras con resultado de troponina T de alta sensibilidad inferior a 5 ng/L y determinación de CK. Estas determinaciones se realizaron utilizando una plataforma Cobas 8000 de Roche, módulo e801 para la troponina T de alta sensibilidad y Cobas c702 para la CK, ambas englobadas en una cadena Accelerator a3600 de Inpeco.

**Resultados:** Se analizaron 1095 muestras con resultado de troponina T de alta sensibilidad inferior a 5 ng/ml y determinación de CK realizada. Solamente 28 pacientes tuvieron resultado de CK superior a 300 U/L no siendo diagnosticado ninguno de ellos de síndrome coronario agudo.

**Conclusiones:** En pacientes con sospecha de SCA y troponina T de alta sensibilidad negativas, la determinación de la CK no ayuda al diagnóstico de dicha patología.

#### Bibliografía:

1. S. W. Laboratory Diagnosis of acute Myocardial Infarction. Darmstadt: GIT Verlag 1988;34-37.
2. J.P.C. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Revista Española de Cardiología. 2021;74:482-710.1016/j.recesp.2020.12.001.

### 732

#### DISEÑO DE INDICADORES CLAVE EN LA EVALUACIÓN DE LA DEMANDA HOSPITALARIA DEL NT-PROBNP

S. Fernández-Landázuri, S. Martín Rodríguez, M. Garrido Contreras, C. Patiño Laseca, A. Peso Vegas, M. Marín Alarcía, A. Sanz Casado, I. Bernardo González.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

**Introducción:** La adecuación de la demanda(AD) es un proceso activo que requiere, previo a la implantación de la estrategia, de la actualización del conocimiento científico, análisis de la situación del centro, comparación, monitorización y comunicación, siendo además esencial el diseño de indicadores(*KPIs*:key performance indicators).

Los péptidos natriuréticos,PN(BNP, NT-pro-BNP) son biomarcadores de referencia en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca(IC). Sin embargo,

la solicitud inadecuada puede provocar efectos adversos en los pacientes, sobrecarga del trabajo y costes asistenciales.

**Objetivo:** Analizar la solicitud hospitalaria de NT-proBNP y diseñar KPIs dentro de la estrategia de AD.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en centro hospitalario que asiste a 320.000 habitantes. Se exportaron del sistema de información de laboratorio (SIL) las peticiones solicitadas en modalidad urgente y rutina por servicios en el 2022.

Se diseñaron cuatro KPIs para la modalidad urgente:

- **Ratio de solicitud de NT-proBNP/paciente**, siendo el cociente del número de determinaciones entre el número de pacientes atendidos por dicho departamento, siempre y cuando se le haya solicitado, al menos, una determinación de NT-proBNP.
- **Ratio de solicitud de NT-proBNP/paciente/día**, siendo el cociente del anterior ratio entre la estancia media del ingreso hospitalario en nuestro centro (6,64 días).
- **Ratio de solicitud de NT-proBNP/ingreso**, siendo el cociente del número de determinaciones entre el número de ingresos atendidos por dicho departamento, siempre y cuando se le haya solicitado, al menos, una determinación de NT-proBNP.
- **Ratio de solicitud de NT-proBNP/ingreso/día**, siendo el cociente del anterior ratio de solicitud entre la estancia media del ingreso hospitalario (6,64 días).

**Resultados:** La solicitud de NT-proBNP ha incrementado un 295 % y 131% en la modalidad rutina y urgente respectivamente en la última década. En 2022, el 64% de las solicitudes de NT-proBNP se solicitaron vía urgente (30.901 a 9.988 pacientes), y donde el 95% de las mismas queda englobado en los siguientes servicios:

	Ratio NTproBNP/ paciente	Ratio NTproBNP/ paciente/día	Ratio NTproBNP/ ingreso	Ratio NTproBNP/ ingreso/día
UMI	7,0	1,1	6,9	1,0
HEMATOLOGÍA	8,3	1,3	6,1	0,9
NEFROLOGÍA	5,6	0,8	4,1	0,6
HOSPITALIZACIÓN A DOMICILIO (HAD)	2,9	0,4	2,4	0,4
MEDICINA INTERNA	2,2	0,3	2,1	0,3
CARDIOLOGÍA	2,1	0,3	2,0	0,3
INFECCIOSAS	1,8	0,3	1,8	0,3
NEUMOLOGÍA	1,7	0,3	1,6	0,2
URGENCIAS	1,3	0,2	1,0	0,1

(Comunicación 732)

**Conclusiones:** Los KPIs son la base para diseñar y monitorizar una estrategia de AD, permitiendo identificar a los principales servicios peticionarios: UMI, hematología, nefrología y HAD. En la fase de prediseño es fundamental el respaldo de la dirección médica y la comunicación con los clínicos, por lo que el laboratorio está organizado reuniones para concienciar de la problemática planteada y proporcionar formación sobre el correcto manejo de los PN.

La propuesta del laboratorio clínico consiste en limitar el periodo de repetición a 5 días a fin de permitir dos determinaciones claves: ingreso (diagnóstico y pronóstico previo tratamiento) y pre-alta (mejor predictor de mortalidad a 1 año y reingresos hospitalarios), teniendo en cuenta que la duración nuestra estancia es de 6,64 días. El empleo de los KPIs nos permitirá monitorizar la estrategia en el tiempo, y reflexionar sobre la continuidad o redefinición de la misma.

#### Bibliografía:

- Mueller C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019 Jun;21(6):715731.
- Pascual Figal DA. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. Rev Clin Esp (Barc). 2016 Aug-Sep;216(6):313-22.

#### 733

### ESTUDIO DE LA LIPOPROTEÍNA A EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

D. Peralta Navarro, S. Gómez Vera, A.J. Pomar Pérez, M.J. Fernández Ibáñez, M. Domínguez Garrido, E. Martín Gómez.

*Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz.*

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es la principal causa de muerte prematura en los países occidentales y la segunda en el mundo. Los factores de riesgo clásicos explican aproximadamente el 80% del riesgo poblacional y su control disminuye el riesgo cardiovascular. Estos factores no explican completamente la aparición de la ECV, ya que, aproximadamente el 20% de los accidentes coronarios sucede en individuos en los que no se detecta ninguno de ellos, suponiendo una importante limitación.

Así, la lipoproteína a (Lp(a)) elevada es un factor de riesgo vascular no tradicional, que confiere un mayor riesgo

de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La elevación de la concentración de Lp (a) puede ser el trastorno lipídico monogénico más predominante, con una prevalencia aproximada del 20 % de individuos con Lp(a) > 50 mg/dL.

**Objetivo:** El objetivo fue conocer la demanda de Lp (a) en nuestra área de Salud y la prevalencia de niveles altos de Lp (a). Debido al patrón de transmisión, autosómico codominante, los descendientes con Lp (a) elevada, pueden beneficiarse de una estrategia precoz de prevención primaria.

**Materiales y métodos:** Retrospectivamente, recogimos los casos de Lp (a) en muestras de suero realizados en los últimos cuatro años, durante el período de mayo de 2019 - mayo 2023.

La Lp (a) fue determinada mediante ensayo inmunoturbi-

dimétrico en analizador Optilite de Binding site.

**Resultados:** Se procesaron 1268 muestras, de las cuales un 43% corresponden a mujeres y un 57% a hombres. La media de edad del grupo de mujeres fue de 50 años, en los hombres de 52 años. El total de pacientes fue 1167, realizándose 1,1 determinaciones por paciente, llevando a cabo determinaciones por duplicado o triplicado en 108 pacientes.

Respecto a los niveles obtenidos, tomando como punto de corte el valor de 50 mg/dL, el recomendado por las diferentes guías clínicas, un 40% del total de pacientes presentan niveles elevados. Si hacemos el mismo estudio respecto al sexo o edad, no se observan diferencias significativas.

	Resultado
Número de peticiones totales	1298
Número de pacientes	1167
% de mujeres	43
% hombres	57
Media edad mujeres	50
Media edad hombres	52
% resultados patológicos mujeres	39
% resultados patológicos hombres	41

**Conclusiones:** Los datos obtenidos concuerdan rotundamente con que el valor de Lp (a) viene determinado genéticamente y es relativamente estable a lo largo de la vida de un individuo sin verse afectado por el estilo de vida, factores ambientales o sexo de los individuos. Por ello, deberíamos implementar una regla de exclusión en nuestro sistema informático para no repetir la determinación, salvo determinadas circunstancias como pueden ser causas secundarias de elevación por comorbilidad o ante tratamientos dirigidos a disminuir su concentración.

La prevalencia obtenida es el doble de la media mundial. Esto podría deberse a un posible sesgo puesto que los sujetos sometidos a esta prueba se corresponden con personas que sufren algún tipo de enfermedad o riesgo, en su mayoría, relacionada con trastornos lipídicos o cardiovasculares, ya que es en estos casos cuando se ven expuestos a dicha determinación.

#### Bibliografía:

- **Kamstrup PR.** Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. Clin Chem 2021; 67(1):154-166.
- **Marcovina SM, Albers JJ.** Lipoprotein (a) measurements for clinical application. J Lipid Res 2016; 57(4):526-537.
- **Saeed A, Kinoush S, Virani SS.** Lipoprotein (a): Recent Updates on a Unique Lipoprotein. Curr Atheroscler Rep 2021; 23:41.

734

## EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DEL RATIO NT-PROBNP Y CA-125 EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

N.F. Pascual Gómez, D.J. Nava Cedeño, M.P. Sanz Martín, B. Colino Galián, C. Núñez De Arenas Liberos, M.Á. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** El antígeno carbohidrato 125 (CA-125) y los péptidos natriuréticos tipo B (NT-proBNP) son marcadores subrogados de congestión en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Hay evidencia científica que sugiere que en pacientes con función renal severamente comprometida el CA-125 supera al NT-proBNP en la predicción de mortalidad y en la estratificación del riesgo.

**Objetivo:** Evaluar la relación existente entre los biomarcadores NT-proBNP, CA-125 y el ratio entre ambos y la IC.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 387 pacientes con petición de NT proBNP y CA125 simultáneamente. La determinación de NT-proBNP y CA-125 se realizó mediante ensayo inmunoenzimático quimioluminiscente (Alinity i, Abbott) y se calculó también el ratio entre ambos. Se constató el diagnóstico de IC mediante la consulta del diagnóstico médico en la historia clínica.

Para el estudio comparativo bivalente se utilizó el test U de Mann-Whitney. Se realizó las curvas ROC con el cálculo del área bajo la curva (AUC) para los tres biomarcadores. Se consideró significativo el valor  $p < 0.005$ .

**Resultados:** El total de pacientes con IC fueron 258 donde la mayor parte de ellos eran mujeres con una media de edad superior a 80 años. En el estudio bivalente entre los enfermos y sanos no se observó diferencia significativa en los valores de CA-125 pero sí en los valores de NT-proBNP y en el Ratio de ambos. Ver resultados en la tabla 1.

Variable	Grupo sin IC	Grupo con IC	p-valor
N	129	258	
Edad(años)	83 (79-85)	86 (85-86)	0.0001
Varón(%)	34.11	38.8	0.3742
Nt-proBNP	1162.0 (784.8-1504.66)	1915.0 (1633.89-2238.92)	0.0001
CA-125	23.3 (19.98-28.52)	24.6 (19.88-28.25)	0.804
Ratio NT-proBNP/CA-125	34.35 (26.40-50.88)	68.03 (55.57-85.56)	0.0002
Creatinina	0.99 (0.9-1.07)	1.16 (1.12-1.22)	0.0002
FG(CKD-EPI)	56.30 (50.82-63.19)	45.76 (43.76 - 50.07)	<0.0001

Variable	AUC	IC95%	p
Ratio NT-proBNP/CA-125	0.616	0.566-0.665	0.0001
NT-proBNP	0.622	0.571-0.67	<0.0001
CA-125	0.492	0.441-0.543	0.8043

Variable	Pto corte	S	IC95%	E	IC95%	VPP	IC95%
Ratio NT-proBNP/CA-125	>59.11	55.04	48.7-61.2	67.44	58.6-75.4	70.65%	63.83-76.84

**Conclusiones:** Para el diagnóstico de IC el NT-proBNP mostró utilidad con significancia estadística, a diferencia del CA-125. El ratio NT-proBNP/CA-125 también mostró ser útil en el diagnóstico de IC identificándose como punto de corte 59.11 aunque con baja relación Sensibilidad y Especificidad y no mejoró la capacidad diagnóstica del NT-proBNP de manera aislada.

Sería interesante en futuros estudios ajustar el ratio a la función renal y evaluar la capacidad pronóstica de morbilidad y mortalidad de estos pacientes donde probablemente el CA-

125 pueda aportar una mayor información clínica aunque no se debe olvidar las limitaciones de este marcador.

#### Bibliografía:

- de la Espriella R, Bayés-Genís A, Llàcer P, Palau P, Miñana G, Santas E, Pellicer M, González M, Górriz JL, Bodi V, Sanchis J, Núñez J. Prognostic value of NT-proBNP and CA125 across glomerular filtration rate categories in acute heart failure. *Eur J Intern Med.* 2022 Jan;95:67-73. doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.024. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34507853.
- Llàcer P, Gallardo MÁ, Palau P, Moreno MC, Castillo C, Fernández C, de la Espriella R, Mollar A, Santas E, Miñana G, Manzano L, Bayés-Genís A, Núñez J. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. *Med Clin (Barc).* 2021 Jun 25;156(12):589-594. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.063. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32951882.

### 735

#### EVALUACIÓN DEL COCIENTE COL-NO-HDL/TRIGLICERIDOS EN LA INDICACIÓN DE USO DE FÓRMULAS PARA CALCULAR EL COLESTEROL-LDL

A. Carazo García, A.B. Lasierra Monclús, I. Vallés Díez, C. Llimiñana Ordás, M. Ferrer Giménez, P. González García, M. Villarroya Salcedo, J. Puzo Foncillas.

*Hospital General San Jorge, Huesca.*

**Introducción:** La determinación precisa del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es esencial para la evaluación del riesgo y el seguimiento del tratamiento de la enfermedad cardiovascular. En la práctica, el cálculo del C-LDL mediante la fórmula de Friedewald es el más utilizado, sin embargo presenta limitaciones y la estimación puede verse afectada en hipertrigliceridemia (>400 mg/dL) y a concentraciones de C-LDL bajas (<70mg/dL). Un estudio previo indica que el sesgo negativo con el cálculo de Friedewald es mayor del 20% con respecto a la Beta-cuantificación. Posteriormente se han propuesto otras fórmulas que proporcionan resultados más exactos, Martin-Hopkins y Sampson.

**Objetivo:** Evaluar si el uso del cociente C-NOHDL/TG discrimina a los pacientes en los que el cálculo del colesterol-LDL mediante fórmulas produciría un error significativo.

**Material y método:** Se recogieron los datos de 18951 sujetos con determinaciones de perfil lipídico completo (incluyendo C-LDL-directo (AU5800, Beckman-Coulter)) y se estimó el C-LDL con las fórmulas de Friedewald (FF), Sampson (FS) y Martin-Hopkins (MH). Para cada muestra, se calcula la diferencia porcentual entre el C-LDL calculado por las distintas fórmulas y el directo (error total (%)). Se establecieron 4 grupos mediante el cálculo del cociente C-NOHDL/TG: <0,5 (n=5720), 0,5-1,0 (n=10090), 1,0-1,5 (n=2608) y >1,5 (n= 606) expresado en mg/dL. Dentro de cada grupo se determinó el porcentaje de resultados de C-LDL que superan el error total del 12% establecido como objetivo.

**Resultados:** Para los niveles de C-LDL calculados mediante las tres fórmulas se encuentran diferencias comparado con los niveles de C-LDL mediante medida directa. El error total de Friedewald es de -24,62%, para

Sampson de -21,35% y para Martin-Hopkins de -18,09%.

En el grupo de C-NOHDL/TG<0,5 mg/dL, la fórmula de Friedewald presenta el error total más alto (-41,31%), seguido del cálculo de Sampson (-31,43%) y el menor error es con el cálculo de Martin-Hopkins (-21,81%). En este grupo el porcentaje de muestras que superan el error total establecido como objetivo es superior al 90% con las tres fórmulas.

En muestras con un cociente mayor las diferencias son menores. En el grupo C-NOHDL/TG>1,5 mg/dL el error total es de -11,21% para la fórmula de Friedewald, de -14,01% para Sampson y de -15,96% para Martin-Hopkins.

**Conclusión:** En el grupo C-NOHDL/TG>1,5 mg/dL la fórmula de Friedewald cumple con el error objetivo menor de 12%, mientras que Sampson y Martin-Hopkins presentan porcentajes ligeramente superiores. En muestras con cocientes más bajos, especialmente en el grupo C-NOHDL/TG<0,5, el error total de las tres fórmulas es alto.

Un cociente C-NOHDL/TG <1,5 mg/dL, indicaría que la fórmula de Friedewald produciría un error significativo (>12%) y no debería usarse.

Las diferencias encontradas en la estimación del C-LDL con las fórmulas, independientemente del cociente C-NOHDL/TG, hacen que en un número importante de pacientes se infraestime el COL-LDL. Esto implica que en estos pacientes podría no alcanzarse realmente el objetivo establecido para su riesgo cardiovascular.

#### Bibliografía:

- Ćwiklińska A, et al. Non-HDL-C/TG ratio indicates significant underestimation of calculated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) better than TG level: A study on the reliability of mathematical formulas used for LDL-C estimation. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(5):857-67
- Nomikos T, et al. Comparative performance of equations to estimate low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Wiley.* 2023; (March):1-12.

### 736

#### FENOTIPO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR CON ESTUDIO GENÉTICO NEGATIVO Y PAPEL DE LA LIPOPROTEÍNA (A). A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Boufounas, N. Muñoz Gómez, A. Redruello Alonso, J. Docampo Cordeiro, J.M. Acedo Sanz, F.J. García Íñigo, M.L. Casas Losada, C. Guijarro Herraiz.

*Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.*

**Introducción:** La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética caracterizada por concentraciones muy elevadas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés Low Density Lipoprotein), xantomas tendinosos y riesgo elevado de padecer enfermedad coronaria prematura. Es la enfermedad genética metabólica más frecuente, con una prevalencia aproximada en la población de 1/250; a pesar de ello es una enfermedad infradiagnosticada, por lo que su detección y tratamiento precoz es esencial.

El diagnóstico de certeza consiste en un estudio genético positivo de las variantes patogénicas en las regiones



codificantes y regiones intrónicas adyacentes de los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *LDLRAP1*, pero existe un número importante de pacientes con fenotipo de HF en los que no se encuentran dichos hallazgos.

**Exposición del caso:** Varón de 46 años evaluado en la Unidad de Lípidos y diagnosticado de HF según los criterios clínicos de la red de clínicas de lípidos holandesas (DLCN, Dutch Lipid Clinic Network).

Los resultados de la analítica sanguínea fueron los siguientes: colesterol total 345 mg/dl, triglicéridos 243mg/dl y colesterol LDL 217 mg/dl.

Tras descartar posibles dislipidemias secundarias y asociadas a tratamiento farmacológico, se indicó dieta para la prevención de arteriosclerosis, ejercicio físico regular diario, evitar tóxicos y tratamiento con ezetimiba/atorvastatina 10mg/40mg. Además, se solicitó estudio de las variantes genéticas en las regiones codificantes y regiones intrónicas adyacentes de los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *LDLRAP1*, que resultó negativo, y se determinó el valor de la lipoproteína (a) [Lp(a)] resultando en un valor crítico de 187 mg/dl.

**Discusión:** La evidencia actual sugiere que este caso con fenotipo de HF y estudio genético negativo podría deberse a otras variantes genéticas no identificadas o no conocidas en el momento actual, a hipercolesterolemia poligénica con agregación familiar o a una elevación de la Lp(a).

Es posible que en estos pacientes con estudio genético negativo, las elevaciones significativas de Lp(a) puedan actuar como posible factor etiológico de hipercolesterolemia.

Además, estos niveles críticos de Lp(a) se asocian a una mayor aparición de eventos adversos cardiovasculares de forma precoz.

Por ello, es importante conocer las características clínicas de los pacientes con estudio genético negativo para desarrollar estrategias de diagnóstico y estratificación de riesgo, así como terapias y profilaxis personalizadas. La medición de la Lp(a) debería ser parte de la evaluación sistemática de estos pacientes.

### 737

#### GAMMA-GLUTAMIL TRANSFERASA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

A. Irusta Gonzalo, V. Seijas Martínez-Echevarría, T. Madero Jiménez, S. Martín Garrido, V. Boticario Calvo.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

**Introducción:** La  $\gamma$ -glutamyltransferasa (GGT) es una glicoproteína integrada en la superficie externa de la membrana de la mayoría de células. Se utiliza principalmente para evaluar la función hepatobiliar y el consumo o abuso de alcohol. Además, está involucrada en la síntesis y degradación del glutatión, ya que juega un papel clave en el ciclo gamma-glutamyl transfiriendo un grupo gamma-glutamilo del glutatión a un aminoácido o péptido, y liberando un residuo de cisteinilglicina. Este residuo puede actuar como agente reductor del hierro, produciendo la formación por etapas de los iones superóxido y peróxido de hidrógeno, que pueden oxidar las lipoproteínas de baja intensidad, favoreciendo la formación de la placa de ateroma. La GGT podría ser un factor de riesgo en hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre la elevación

de GGT y la presencia de hipertensión en una población determinada.

**Material y método:** Se realizó un estudio comparativo en una muestra de 2900 pacientes mayores de 18 años que se realizaron una analítica en atención primaria entre los meses de octubre y diciembre de 2022. Se seleccionaron los pacientes mediante la base de datos Omnium y se consultó posteriormente la historia clínica a través de Selene y Horus para completar los datos necesarios (índice de masa corporal, diabetes, consumo de alcohol, patologías hepato biliares).

La determinación de la concentración de GGT se realizó en muestras de suero en el analizador Alinity C de Abbott mediante espectrofotometría. Una vez obtenidos los resultados de GGT se dividieron en 4 grupos según sus valores de referencia y diferenciados por sexos.

El análisis de datos se realizó por medio de un análisis estadístico Chi cuadrado de Pearson con el programa SPSS.

**Resultados:** De los 2900 pacientes estudiados, el 57,2% eran mujeres y el 42,8% hombres. Los resultados fueron:

En hombres:

Niveles GGT (U/L)	0-28	29-46	47-64	>64	Total
No HTA	108	54	27	33	222
HTA	359	365	144	155	1023
Total	467	419	171	188	1245

En mujeres:

Niveles GGT (U/L)	0-17	18-26	27-36	>36	Total
No HTA	136	158	69	71	434
HTA	225	464	256	282	1227
Total	361	622	325	353	1661

Tanto en hombres como en mujeres, la prueba de Chi cuadrado de Pearson evidencia que existen diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre ambos grupos.

Dentro de los pacientes hipertensos, se estudió la influencia de la diabetes, el índice de masa corporal y el alcohol en la elevación de los niveles de GGT.

**Conclusión:** Independientemente del sexo los resultados evidencian que aquellos pacientes que padecen HTA tienen niveles de GGT superiores a aquellos que no padecen esta patología. Serían necesarios más estudios para profundizar sobre la influencia de la GGT sobre la elevación de la tensión arterial.

Por último, mencionar que en este estudio la diabetes y el índice de masa corporal en pacientes hipertensos, no presentaron influencia clara, por lo que deberían ser estudiados en profundidad en posteriores trabajos.

#### Bibliografía:

- Liu CF et al. "Gamma-glutamyl transferase level and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis". PLoSOne. 2012; 7(11).
- Cheung BM et al. "Gamma-glutamyl transferase level predicts the development of hypertension in Hong Kong Chinese". Clin Chem Acta. 2011 Jul 15; 415 (15-16):1326-31.
- Bulusu Setal. "What does serum  $\gamma$ -glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker? Ann Clin Biochem. 2016 May; 53(Pt 3):312-32.

738

**HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. A PROPÓSITO DE UN CASO**

N. Jarrod Canela, A. Pardo Domínguez, E. Tejedor Hernandez, J. Gorrín Ramos, I. Casares Guerrero.

*Laboratori de Referència de Catalunya, Prat de Llobregat.*

**Introducción:** La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica dominante que se caracteriza por un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol-LDL que condiciona el desarrollo prematuro de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular temprana. Se debe principalmente a mutaciones del gen del receptor LDL (LDLr) y, menos frecuentemente, a mutaciones del gen de la apolipoproteína B (APOB) y del gen de la protoproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Existen dos formas: la heterocigota (HFHe), más frecuente, y la homocigota (HFHo), más grave.

**Exposición del caso:** Varón de 16 años que acude al servicio de Endocrinología derivado de Atención Primaria por encontrar en la analítica de rutina un colesterol total de 326 mg/dL, un colesterol-HDL de 45 mg/dL y un colesterol-LDL de 284 mg/dL. Nunca se le ha prescrito ningún fármaco hipolipemiente pese a que, en una analítica tres años anterior, ya se detectó por primera vez una hipercolesterolemia con elevado colesterol-LDL. Como antecedentes familiares, cabe destacar que el abuelo materno y la madre presentan hipercolesterolemia sin enfermedad coronaria.

Ante la sospecha de HF se solicita: una analítica con determinación de colesterol-LDL y de lipoproteína A para conocer el riesgo cardiovascular; una ecografía del tendón de Aquiles, que es la localización más frecuente de los xantomas tendinosos patognomónicos de HF; y un estudio genético para confirmación del diagnóstico.

En la analítica, se encuentra un elevado colesterol-LDL, 223 mg/dL (valor de referencia <130 mg/dL) y una lipoproteína A de 23.6 nmol/L (valor de referencia <75 mg/dL).

En la ecografía no se evidencian xantomas en los tendones de Aquiles, pero en el estudio genético se detecta la variante c953G>T (p.Cys318Phe) en heterocigosis en el gen LDLr, clasificada como patogénica de Hipercolesterolemia familiar tipo 1.

Una vez confirmado el diagnóstico, se inicia tratamiento con el hipolipemiente rosuvastatina.

**Discusión:** La mayoría de casos de hipercolesterolemia familiar son infradiagnosticados o diagnosticados tardíamente. Esto conlleva a no instaurar un tratamiento hipolipemiente o a su retraso; ambos contribuyen a un aumento de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Para evitar un diagnóstico tardío en los pacientes adolescentes, los médicos deben sospechar de HF si la concentración de colesterol-LDL es superior o igual a 190 mg/dL o superior a 150 mg/dl con historia de hipercolesterolemia y/o enfermedad cardiovascular prematura en uno de los progenitores. Para confirmar el diagnóstico de HF se necesita realizar pruebas genéticas.

**Bibliografía:**

- Mata P, Alonso R, Ruiz A et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Atención Primaria. 2015; 47(1) 56–65.
- Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. Hipercolesterolemia familiar en la infancia

y la adolescencia: una realidad oculta. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2017; 29(3), 129–140.

739

**IMPACTO DE LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS EN EL SESGO ENTRE EL LDL-C MEDIDO Y SU ESTIMACIÓN POR LAS ECUACIONES DE FRIEDEWALD, MARTIN/HOPKINS Y SAMPSON**

A.J. Reche Martínez, E. Melguizo Madrid, C. Cañavate Solano, M. Mayor Reyes, J.D. Santotoribio Camacho.

*Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real.*

**Introducción:** El colesterol LDL “LDL-C”, es un marcador crucial de riesgo cardiovascular. En el laboratorio existen diferentes métodos para reportarlo, desde la medida directa hasta su estimación a través de ecuaciones. La ecuación de Friedewald, una de las más utilizadas, puede ser imprecisa a niveles de triglicéridos altos. Como resultado, se han desarrollado otras ecuaciones como la de Martin/Hopkins y la de Sampson(1,2).

**Objetivo:** Evaluar el sesgo entre la medida directa de LDL-C y sus estimaciones por las ecuaciones de Friedewald, Martin/Hopkins y Sampson en rangos de concentraciones crecientes de triglicéridos; y determinar los niveles donde se podrían aplicar.

**Material y métodos:** Se recopilaron resultados del perfil lipídico completo de 64657 muestras de pacientes analizadas entre el 01.01.2022 y el 17.03.2023, incluyendo los resultados de LDL-C medido, Colesterol Total, HDL Colesterol y Triglicéridos.

Se calculó el LDL-C por cada una de las ecuaciones:

- Ecuación de Friedewald:  $LDL-C = CT - HDL-C - (TG/5)$
- Ecuación de Martin-Hopkins:  $LDL-C = CT - HDL-C - (TG/\text{factor ajustable individualizado})$
- Ecuación de Sampson:  $LDL-C = CT/0,948 - HDL-C/0,971 - [TG/0,56 + (TG \times \text{no HDL-C})/2,140 - (TG^2/16,100) - 9,44]$

Se calculó el sesgo relativo (%):

2. Sesgo Relativo(%) =  $[LDL-C \text{ (estimado a través de la fórmula)} \times 100 / LDL-C \text{ (medido)}] - 100$

Se utilizaron las dianas de sesgo deseables y mínimas basadas en datos de variabilidad biológica propuestos por la EFLM.

**Resultados:** Con la ecuación de Friedewald se obtuvieron estimaciones capaces de alcanzar especificaciones de sesgo deseables hasta 150 mg/dL, mínimas entre 151-200 mg/dL e inaceptables a partir de 200 mg/dL.

Con la ecuación de Sampson se obtuvieron estimaciones capaces de alcanzar especificaciones deseables hasta 300 mg/dL, mínimas entre 301-600 mg/dL e inaceptables a partir de 600 mg/dL.

Con la ecuación de Martin-Hopkins se obtuvieron estimaciones capaces de alcanzar especificaciones deseables hasta 400 mg/dL, mínimas entre 401-500 mg/dL e inaceptables a partir de 500 mg/dL.

Rango Concentración TG	N	Celda: Hasta	%Bias LDL Friedewall vs Medido	%Bias LDL Sampson vs Medido	%Bias LDL Martin-Hopkins vs Medido
0-50	1496	1497	5,0	3,4	0,2
51-70	4295	5792	1,0	0,9	-1,7
71-100	8760	14552	-2,3	-1,2	-3,1
101-150	11684	26236	-5,6	-3,2	-3,9
151-200	6351	32587	-8,4	-4,6	-3,3
201-250	9763	42350	-11,4	-6,3	-2,6
251-300	4477	46827	-13,1	-6,9	-0,6
301-350	6333	53160	-16,3	-8,2	1,0
351-400	3428	56588	-18,3	-8,6	1,3
401-500	4254	60842	-21,5	-9,1	9,1
501-600	1823	62665	-25,2	-9,2	11,1
601-700	824	63489	-32,8	-11,5	10,3
701-800	471	63960	-36,5	-12,3	10,2
>800	698	64658	-49,6	-17,4	7,3

**Conclusiones:** La ecuación de Martin-Hopkins obtuvo estimaciones más cercanas a la medida directa hasta 400 mg/dL de triglicéridos; sin embargo bajo especificaciones mínimas, la ecuación de Sampson permitiría reportar valores hasta 600 mg/dL de triglicéridos frente a 500 mg/dL por Martin-Hopkins. La ecuación de Friedewald presentó el peor rendimiento. Aunque la ecuación de Martin-Hopkins obtuvo mejores cifras, sería recomendable ampliar el estudio y evaluar el sesgo a bajas concentraciones de LDL colesterol, donde las ecuaciones también suelen presentar limitaciones; para así poder identificar la estrategia más óptima.

#### Bibliografía:

1. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun; 16(6):499–502. PMID: 4337382
2. Kang M, Kim J, Lee SY, Kim K, Yoon J, Ki H. Martin's equation as the most suitable method for estimation of low-density lipoprotein cholesterol levels in Korean adults. *Korean J Fam Med.* 2017; 38(5):263–9. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2017.38.5.263> PMID: 29026486

740

## IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE NT-PROBNP EN EL PACIENTE CON DISNEA. RESULTADOS UN AÑO DESPUÉS

A. Andrino García, R. Jañez Carrera, N.L. Hernández Martínez, A. Irueta Gonzalo.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

**Introducción:** La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema sanitario de primer orden en nuestro país. Se estima una prevalencia del 5%. Los péptidos natriuréticos, BNP y NT-proBNP, son hormonas sintetizadas en el cardiomiocito y se elevan en respuesta a distensión de la pared ventricular. Resultan muy útiles en el diagnóstico

diferencial y pronóstico de la IC.

La solicitud de NT-proBNP ha ido creciendo en nuestro hospital, incluso de forma casi exponencial. Era necesario limitar de una forma eficiente, consensuada y automatizada, aquellas innecesarias.

**Objetivos:** Establecer criterios consensuados para la adecuación de la demanda de NT-proBNP y la incorporación de reglas expertas en el Sistema Informático del Laboratorio (SIL) que ayuden a la correcta solicitud de la prueba, en función del contexto clínico del paciente, basándonos para ello en la Recomendación de No Hacer de la Sociedad Española de Medicina Interna: “La determinación de los péptidos natriuréticos no está indicada para la toma de decisiones terapéuticas en la ICC”; y en la de la AEBM\_ML: “No hacer BNP o NT-proBNP para otra indicación que no sea el diagnóstico diferencial de la disnea aguda en la atención hospitalaria urgente y evaluar el pronóstico de la IC aguda y crónica”.

En el año 2021 realizamos 32 NT-proBNP /1.000 habitantes (total: 6336). Planteamos como objetivo para 2022 reducirlo a  $\leq 20/1.000$  habitantes.

**Material y Método:** A través de reuniones con los Servicios Médicos más afectados (Cardiología, Medicina Interna y Urgencias), se consensó que, en principio, no se realizaría NT-proBNP en el circuito de peticiones urgentes si el paciente tiene uno previo superior a 2000 pg/mL. En cuanto a las peticiones programadas, se estableció un mínimo de 5 días sin NT-proBNP previo pensando que este es el tiempo que puede durar un ingreso y así proporcionar un valor basal al alta o lo que llaman “seco”. Este acuerdo quedó reflejado en un documento de consenso y se dio a conocer mediante la intranet del hospital y de una sesión general.

Cuando rechazamos su realización, a través de reglas automáticas en el SIL, se informa del valor y fecha del resultado anterior. El clínico, si aún lo considera necesario, puede llamar al laboratorio y se determina.

**Resultados:** Ha transcurrido un año desde la implantación de este sistema. Por primera vez en 10 años ha disminuido el número de solicitudes de NT-proBNP: 6336 en 2021 han pasado a 5690 en 2022. De todos los solicitados, hemos rechazado la realización de 351 (6.2%) informando siempre al clínico de valores previos elevados.

En el primer semestre, conseguimos reducir el indicador elegido a 26 determinaciones/1000 habitantes. Sin embargo, ha habido un aumento de la demanda en el segundo semestre y, anualmente, hemos realizado 29 determinaciones/1000 habitantes. Por tanto, la medida ha tenido impacto pero no el que perseguíamos en principio. Toca ahora abrir un debate en el Servicio sobre qué medidas adoptar para reducir aún más el número o si haber planteado una reducción de más de un tercio de las determinaciones en un solo año es un objetivo excesivo.

#### Bibliografía:

- Januzzi, JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *European Heart Journal.* 2006 Feb;27(3):330-7.
- McDonagh TA. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726
- Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Recomendaciones de la AEBM-ML. 2021.

741

## INCORPORACIÓN DE LIPOPROTEÍNA (A) EN LA CARTERA DE SERVICIOS Y SU UTILIDAD EN EL ESTUDIO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

M. De Juan Asperilla, L. Morell Jurado, M.C. Lorenzo Lozano, M. Fernández-Rufete Lozoya, E. Valera Núñez, E. Martín Torres, S. Torres Mateos.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

**Introducción:** La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una lipoproteína plasmática proaterogénica, proinflamatoria y potencialmente antifibrinolítica cuya elevación se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Un criterio clásico para clasificar el riesgo cardiovascular (RCV) es la concentración de colesterol LDL (c-LDL) superior a 190 mg/dL como alto RCV además de ser un criterio de sospecha clínica de hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe).

Las personas con una concentración de Lp(a) superior a 430 nmol/L presentan un riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica similar al de las personas con HFHe.

Según nuestra hipótesis, pueden existir pacientes no clasificados como de alto RCV según el perfil lipídico básico (c-LDL), pero que su RCV sea alto debido a la elevación de Lp(a).

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es comparar los puntos de corte de c-LDL (190 mg/dL) y Lp(a) (430 nmol/L) propuestos en la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Atherosclerosis Society sobre el Tratamiento de las Dislipemias de 2019 para clasificar el RCV alto y evaluar la concordancia clínica entre ambos.

**Material y métodos:** Se recogieron los registros de 238 pacientes (enero-abril 2023) que incluían tanto el perfil lipídico básico como la determinación de Lp(a). Los datos de c-LDL y Lp(a) se agruparon en 4 subgrupos: a) pacientes clasificados de alto RCV por la concentración de c-LDL y de Lp(a); b) pacientes clasificados de alto RCV por la concentración de c-LDL, pero no por la de Lp(a); c) pacientes clasificados de alto RCV por la concentración de Lp(a) pero no de c-LDL y d) pacientes no clasificados de alto RCV por c-LDL ni por Lp(a). La concordancia y asociación entre estas dos variables se evaluó calculando el índice kappa y la Prueba exacta de Fisher utilizando el paquete estadístico SPSS v17.

**Resultados:** La tabla 1 representa la distribución de los resultados obtenidos en función del punto de corte establecido.

Tabla 1: Resumen de resultados:

	(Lp(a)>430 nmol/L)	
(c-LDL>190 mg/dL)	SI	NO
SI	1	4
NO	8	225

8 pacientes (3,4%) fueron clasificados de alto riesgo por la Lp(a) pero no por el c-LDL.

El análisis de concordancia obtuvo un Índice Kappa de 0.119, y el análisis estadístico de asociación con la Prueba exacta de Fisher,  $p=0.177$ ,

**Conclusión:** La concordancia clínica para la clasificación

de alto RCV entre ambas variables fue pobre, así como no se puede indicar que exista una asociación de dependencia entre ellas.

Un 3,4% de la población estudiada presentó un RCV similar al de una persona con HFHe aunque sus concentraciones de c-LDL no superaron el punto de corte.

Dentro de las limitaciones de este estudio indicamos un posible sesgo de selección de pacientes con alta sospecha de HFHe. La concentración elevada de Lp(a) supone un factor de riesgo condicionado por la herencia genética e independiente de otras causas y factores de RCV, como hemos observado en nuestro estudio. Permite reclasificar el objetivo terapéutico en contextos clínicos de RCV moderado y alto. Es recomendable su determinación al menos una vez en la vida en estos pacientes.

### Bibliografía:

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111---88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

742

## INFLUENCIA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA EN LA ESTIMACIÓN DEL VLDL MEDIANTE FRIEDEWALD. ¿PODEMOS APORTAR ALGO NUEVO?

J.Á. López Albaladejo<sup>1</sup>, P. Gabriel Medina<sup>2</sup>, C. Sanz Gea<sup>2</sup>, S. Garriga Edo<sup>2</sup>, P. Izquierdo Martínez<sup>1</sup>, A. Cerezo Nicolás<sup>1</sup>, R. Ferrer Costa<sup>2</sup>, L. Navarro Casado<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Albacete, Albacete;

<sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.

**Introducción:** En la actualidad, el colesterol LDL (cLDL) se informa en la mayoría de laboratorios clínicos mediante la fórmula de Friedewald ( $cLDL = cNO-HDL - TG/5$ ). A pesar de haber sido adoptada ampliamente por su sencillez y relación coste-efectividad, presenta algunas limitaciones, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia<sup>1</sup>.

**Objetivos:** Valorar el rendimiento de la fórmula de Friedewald en la estimación del cVLDL mediante TG/5 en pacientes con TG = 300 - 400 mg/dL, analizar la distribución del cociente TG/cVLDL en nuestra población y proponer un modelo alternativo para estimar el cVLDL.

**Materiales y métodos:** Base de datos de 630 muestras y 540 pacientes (215 mujeres y 332 hombres) procedentes de servicios de atención especializada con rango de TG = 300 - 400 mg/dL en los que se determina el cVLDL mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad con solución de densidad = 1,006 kg/L. Ultracentrífuga: CP100N, rotor P50AT4.

Los pacientes se estratifican por rangos de colesterol en los grupos A: < 200 mg/dL (n=321), B: 200-240 mg/dL (n=168) y C: > 240 mg/dL (n=141).

La concordancia entre el  $cVLDL_{real}$  y  $cVLDL_{estimado}$  se calcula mediante las métricas de error:  $R^2$ , RMSE (*Root Mean Squared Error*) y MAE (*Mean Absolute Error*). Los IC95 se obtienen mediante Bootstrap bias-correctado y acelerado (BCa). Programa estadístico: R® (*Rstudio*).

**Resultados:** El 92,2% del  $cVLDL_{real}$  se sobreestima cuando se emplea Friedewald (*Figura 1*). Los modelos de regresión obtenidos empleando los TG como variable

independiente muestran ratios de TG/cVLDL alejados de 5 en cada grupo de colesterol (**Tabla 1**) y métricas de error más bajas en el grupo C (**Tabla 2**). La media global del cociente TG/cVLDL es de 7,32 (IC95: 7,14 - 7,49) (**Figura 2**) y no existen diferencias significativas entre sexos ( $p = 0,1354$ ) (**Tabla 3**).

**Conclusión:** La principal fuente de error de la fórmula de Friedewald procede de asumir un factor de TG:cVLDL = 5 en todo el rango de TG < 400 mg/dL, el cual sobreestima el cVLDL tal y como se ha descrito en este trabajo. Por tanto, resulta fundamental estudiar qué ratio de TG/cVLDL estima con mejor precisión el cVLDL en cada población para reducir la sobreestimación de cVLDL y, en consecuencia, la infraestimación de cLDL en pacientes con hipertrigliceridemia.

Grupo colesterol	$\beta_0$ (IC95)	$\beta_1 X_1$ (IC95)	p valor
A	23,74 (9,44 - 40,86)	Tg/15,30 (Tg/9,26 - Tg/63,02)	$6,03 \times 10^{-3}$
B	-	Tg/7,33 (Tg/4,83 - Tg/15,98)	$1,80 \times 10^{-4}$
C	-	Tg/8,78 (Tg/5,40 - Tg/27,02)	$2,73 \times 10^{-3}$

Grupo colesterol	$R^2$ (IC95)	RMSE (mg/dL) (IC95)	MAE (mg/dL) (IC95)
A	0,0234 (0,001 - 0,064)	24,84 (23,67 - 26,15)	22,14 (20,93 - 23,42)
B	0,0813 (0,018 - 0,178)	19,54 (18,08 - 21,19)	16,77 (15,26 - 18,34)
C	0,0628 (0,004 - 0,152)	18,23 (16,57 - 20,37)	15,23 (13,69 - 17,02)

Sexo	Ratio TG:cVLDL			
	Q1 (IC95)	Media (IC95)	Mediana (IC95)	Q3 (IC95)
Varones	4,46 (4,09 - 4,68)	7,46 (7,26 - 7,75)	7,09 (6,86 - 7,23)	13,56 (12,32 - 16,66)
Mujeres	4,29 (4,14 - 4,57)	7,09 (6,86 - 7,34)	6,66 (6,47 - 7,04)	11,57 (10,24 - 13,39)

#### Bibliografía:

1. Maki KC, Grant JK, Orringer CE. LDL-C Estimation: The Perils of Living With Imperfection\*. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(6):542-544. doi:10.1016/J.JACC.2021.12.005

743

### INTERCAMBIABILIDAD DE LOS VALORES DE C-LDL CALCULADO Y SU IMPLICACIÓN EN LA VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

M. De Juan Asperilla, S. Torres Mateos, M. Torres Fernández, M. Fernández-Rufete Lozoya, E. Martín Torres, E. Valera Núñez.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

**Introducción:** En la práctica clínica habitual, la determinación de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se estima mediante un cálculo a partir de las concentraciones medidas de colesterol total, triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La ecuación más empleada para ello es la fórmula de Friedewald, que posee una buena precisión en la mayoría de los pacientes con c-LDL >100 mg/dL y triglicéridos <150 mg/dL, pero que tiende a subestimar la concentración de c-LDL en pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos.

En pacientes con concentraciones bajas de c-LDL (< 70 mg/dL) y concentraciones de triglicéridos de 150-400 mg/dL es preferible utilizar la ecuación modificada de Martin-Hopkins.

**Objetivos:** Evaluar en nuestro laboratorio la intercambiabilidad de resultados de c-LDL calculado obtenidos mediante las fórmulas de Friedewald y de Martin-Hopkins en los distintos rangos de concentraciones de triglicéridos y c-LDL propuestos en la bibliografía.

**Material y método:** Se recogieron los datos del perfil lipídico de 280 pacientes durante un periodo de 3 meses. La muestra se dividió en subgrupos en función de las concentraciones de c-LDL y triglicéridos: a) c-LDL > 100 mg/dL y triglicéridos < 150 mg/dL; b) triglicéridos de 150-400 mg/dL; c) c-LDL <70 mg/dL. En cada subgrupo se calculó la concentración de c-LDL utilizando ambas fórmulas. Los resultados obtenidos por ambas fórmulas se compararon mediante regresión de Passing-Bablok y método de Bland-Altman.

#### Resultados:

a) c-LDL >100 mg/dL y triglicéridos <150 mg/dL (N= 88) X=Friedewald

Ecuación	r	Ordenada (IC)	Pendiente (IC)	Bland-Altman (IC)
$y = 0,974X + 2,40$	0,997	2,40 [0,29 - 4,51]	0,974 [0,959 - 0,990]	-0,975 [-1,44 - -0,511]

b) Triglicéridos 150-400 mg/dL (N=55) X=Martin-Hopkins

Ecuación	r	Ordenada (IC)	Pendiente (IC)	Bland-Altman (IC)
$y = 1,069X - 15$	0,986	-15,00 [-19,17 - -12,40]	1,069 [1,046 - 1,101]	-10,2 [-12,2 - -8,15]

c) c-LDL <70 mg/dL (N=105) X=Martin-Hopkins

Ecuación	r	Ordenada (IC)	Pendiente (IC)	Bland-Altman (IC)
$y = 0,971x - 0,98$	0,924	-0,98 [-4,15 - 2,15]	0,971 [0,904 - 1,033]	-3,6 [-4,67 - -2,53]

**Conclusión:** El análisis estadístico mostró una correlación significativa ( $r > 0,975$ ) entre ambas fórmulas para concentraciones de c-LDL superiores a 100 mg/dL y triglicéridos inferiores a 150 mg/dL, así como con concentraciones de triglicéridos de 150 a 400 mg/dL.

La fórmula empleada en nuestro laboratorio para el cálculo de c-LDL es la de Friedewald, que presenta resultados superiores respecto a la fórmula de Martin-Hopkins en muestras con c-LDL >100 mg/dL y triglicéridos <150 mg/dL, pero que infracuantifica los valores de c-LDL en el rango de concentraciones de 150 a 400 mg/dL de triglicéridos (ordenada = -15,00). Estos resultados son concordantes con los descritos en bibliografía. El grupo de

estudio c) debe aumentar el número de datos recogido para ser analizado.

La utilización inadecuada de la fórmula de Friedewald y su consecuente infracuantificación del c-LDL puede suponer una infraestimación del riesgo cardiovascular y una toma de decisiones errónea a la hora de establecer el tratamiento y el objetivo terapéutico para la reducción farmacológica del c-LDL. Es responsabilidad del laboratorio clínico ofrecer los resultados adecuados dentro del contexto clínico del paciente.

#### Bibliografía:

Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From the Standard Lipid Profile. *JAMA*. 2013;310:2061-8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280532>.

744

### INTERVENCIÓN DE GESTIÓN DE RESULTADO MEDIANTE CDS EN NT-PRO BNP EN ATENCIÓN PRIMARIA

R. Torreblanca, Á. Blasco, L. Martínez Racaj, M. López Garrigós, J.M. Salinas, A. Selva Mora, M.D.P. Muñoz Villalba, E. Flores.

*Hospital Universitario de San Juan de Alicante-Sant Joan d'Alacant, San Juan (Alicante).*

**Introducción:** Los sistemas de ayuda a la decisión clínica (CDS), como cualquier software para la mejora de la toma de decisiones clínicas, pueden utilizarse tanto para intervenciones de gestión de la demanda, midiendo la prueba correcta de acuerdo con la situación del paciente, como de gestión de resultado (GR) para mejorar la acción del clínico tras recibir los resultados de la prueba de laboratorio.

Las intervenciones de GR son especialmente clave en NT-pro BNP por su elevada variabilidad biológica intraindividual, que complica la interpretación de su resultado.

NT-pro BNP se recomienda ante sospecha de insuficiencia cardiaca (IC) en atención primaria (AP). Según las guías de práctica clínica europeas, un valor inferior a 125 pg/ML descartaría una IC con alta probabilidad. La interpretación del valor NT-pro BNP es especialmente clave en AP, un entorno estresante y concurrido donde el paciente es atendido por un médico general, no por un cardiólogo.

El objetivo es mostrar cómo mediante CDS, y en base a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el uso de concentraciones de NT-pro BNP, se informa sobre la probabilidad de IC.

**Métodos:** El laboratorio, ubicado en un Hospital Universitario, cubre una población de 234.403 habitantes. Desde junio de 2022 hasta diciembre de 2022, previo acuerdo con el médico de AP, se diseñó una intervención de GR. Cuando NT-pro BNP es solicitado, CDS busca si existe diagnóstico previo de IC o previa consulta en cardiología. Si no identifica estos criterios, CDS informa automáticamente, mediante el Sistema de Información de Laboratorio (LIS), "Baja probabilidad de Insuficiencia Cardiaca (European Journal of Heart Failure (2019)21,715-731)" cuando el valor de NT-pro BNP es inferior a 125 pg/mL. En el presente estudio se muestra el número NT-proBNP solicitados en AP en pacientes sin previo diagnóstico de IC y/o visita a

cardiología, y con resultado inferior a 125 pg/mL.

**Resultados:** Se solicitaron 2192 NT-pro BNP en pacientes de AP sin previo diagnóstico de IC y/o visita a cardiología. Entre ellos, 370 pacientes presentaron un valor inferior a 125 pg/mL y fueron informados de la baja probabilidad de presentar IC.

**Conclusión:** Mediante CDS, software basado en inteligencia artificial, es posible ayudar al médico de cabecera en la interpretación del resultado de NT-pro BNP mediante una intervención de GR, mejorando además la integración entre atención primaria y especializada en nuestra área de salud.

#### Bibliografía:

- Mueller C, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations, *European Journal of Heart Failure*, 21, 2019, 715-731.

745

### LA INFLUENCIA DEL HÁBITO TABÁQUICO EN EL PERFIL LIPÍDICO

B. Fabre Estremera<sup>1</sup>, M. Duque Alcorta<sup>1</sup>, R. Ortolá<sup>2</sup>, M.P. Sanz De Pedro<sup>1</sup>, A. Buño Soto<sup>1</sup>, D. Álvarez Martín<sup>1</sup>, A. Castro Conde<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid; <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

**Introducción:** El tabaquismo es uno de los principales factores modificables de riesgo cardiovascular (RCV). Numerosas investigaciones sugieren que parte del RCV se debe a alteraciones del perfil lipídico, fundamentalmente elevación de triglicéridos. Sin embargo, ningún estudio ha examinado su asociación con las partículas remanentes de colesterol, altamente aterogénicas.

**Objetivos:** Estudiar la asociación entre el tabaquismo y el perfil lipídico en población general mayor sin tratamiento hipolipemiente.

**Material y métodos:** Estudio transversal de adultos >65 años y sin tratamiento hipolipemiente de la cohorte ENRICA-Seniors-2. Los participantes fueron clasificados en no fumadores, exfumadores de bajo riesgo (cese tabáquico hace 2-10 años), exfumadores de alto riesgo (cese tabáquico hace >10 años) y fumadores (incluyendo cese tabáquico hace <1 año). El perfil lipídico básico (colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos) fue determinado en el Atellica Solution CH (Siemens Healthineers). El colesterol LDL se calculó según la fórmula de Friedewald, salvo en casos de triglicéridos >250 mg/dL, que fue medido. El resto de las magnitudes del perfil lipídico (colesterol no-HDL, colesterol VLDL, partículas remanentes de colesterol e índice de aterogenicidad) se calcularon.

Se usaron modelos de regresión lineal ajustados por los principales confusores (edad, sexo, nivel educativo, consumo de alcohol, índice de masa corporal, consumo de energía, adherencia a la dieta Mediterránea, actividad física y sedentarismo). El programa estadístico utilizado fue Stata®.

**Resultados:** La edad media de los 662 participantes fue de 72 años (69-75) y el 59% eran mujeres. 403 participantes eran no fumadores, 147 exfumadores de bajo riesgo, 52 de alto riesgo y 60 fumadores.

**Tabla 1. Modelo de regresión lineal de la asociación entre el perfil lipídico y el tabaquismo.** Los resultados muestran las diferencias (e intervalos de confianza 95%) de los exfumadores y fumadores con respecto a los no fumadores.

Magnitud (mg/dL)	Exfumadores de bajo riesgo	Exfumadores de alto riesgo	Fumadores
Colesterol total	2.62 (-4.36, 9.60)	0.47 (-9.36, 10.31)	7.10 (-2.25, 16.44)
Colesterol HDL	-0.81 (-3.63, 2.01)	0.91 (-3.06, 4.88)	-2.87 (-6.64, 0.90)
Triglicéridos	6.70 (-3.63, 17.04)	3.02 (-11.54, 17.58)	17.94 (4.11, 31.78)*
Colesterol no-HDL	3.43 (-2.97, 9.84)	-0.44 (-9.46, 8.58)	9.97 (1.39, 18.54)*
Colesterol LDL	2.33 (-3.56, 8.22)	-0.68 (-8.97, 7.62)	-0.68 (-8.97, 7.62)
Colesterol VLDL	1.34 (-0.73, 3.41)	0.60 (-2.31, 3.52)	3.59 (0.82, 6.36)*
Remanentes	1.11 (-0.78, 2.99)	0.24 (-2.42, 2.89)	2.11 (-0.41, 4.64)
Aterogenicidad (colesterol total/colesterol HDL)	0.16 (-0.03, 0.34)	0.03 (-0.23, 0.29)	0.44 (0.19, 0.69)*

\*p<0.05

Con respecto a los no fumadores, el hábito tabáquico se asocia con mayores concentraciones de triglicéridos, colesterol no-HDL, colesterol VLDL y partículas más aterogénicas, mientras que los participantes que no fuman desde hace más de un 1 año no presentaron diferencias en el perfil lipídico. Sin embargo, el tabaquismo no parece estar relacionado con un aumento de las partículas remanentes de colesterol.

**Conclusión:** La mayor concentración de triglicéridos, colesterol no-HDL y VLDL confieren un mayor riesgo aterogénico a los fumadores respecto a los no fumadores, independientemente de variables como la dieta o el ejercicio. Con respecto a los exfumadores, el cese tabáquico mejora el perfil lipídico, contribuyendo a disminuir el RCV.

#### Bibliografía:

- Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, Borén J, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496-517.
- Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico?. *Rev Clin Med Fam.* 2023;16:33-45. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2023000100006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2023000100006&lng=es).
- Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. *Eur Heart J.* 2021;42(42):4324-4332.
- Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, et al. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019;322(7):642-650.

746

### LDL PEQUEÑAS Y DENSAS EN SANGRE CAPILAR PARA ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: COMPARACIÓN DE MÉTODOS DIRECTOS Y DE ESTIMACIÓN

S. Deza Casquero, S. Calleja Aznárez, P. Fernández Tomás, A. Moreno Álvarez, Á. González Hernández, N. Varo Cenarruzabeitia.

*Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.*

**Introducción:** Las LDL pequeñas y densas (sdLDL) contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular (RCV). Existen distintos métodos para su medida (ultracentrifugación, electroforesis, etc.) poco accesibles para los laboratorios clínicos. Se han desarrollado métodos de medida directos y fórmulas para estimación de sdLDL que no se han evaluado en sangre capilar.

**Objetivos:** Comparar los métodos directos y de estimación de sdLDL, 2) evaluar su utilidad clínica y 3) validar la sangre capilar como alternativa a la sangre venosa para la medida de sdLDL.

**Material y métodos:** Se estudiaron 49 pacientes con síndrome metabólico (SM) y 133 controles. Se midió el espesor íntima-media carotídeo y la presencia de placas de ateroma. Se estimó el RCV mediante escala PROCAM. Se midieron las sdLDL mediante electroforesis en gel (Quantimetric Lipoprint), método directo en un Cobas 8000 (Roche Diagnostics) y se estimaron mediante la fórmula  $EsdLDL-C = LDL-C - ((1,43 * LDL-C) - (0,14 * (\ln TG * LDL-C))) - 8,99$  (1).

Se recogieron 40 pares de muestras de sangre capilar obtenida mediante punción digital y sangre venosa (2).

Las comparaciones entre métodos y entre sangre capilar/venosa se realizaron mediante estudio de regresión de Passing and Bablok y de Bland Altman.

**Resultados:** Los pacientes con SM presentaron sdLDL (%) tanto medido por electroforesis, método directo como estimado por la fórmula, superiores (p<0,05) a los controles (Tabla 1). El sdLDL (%) aumenta con el número de factores de riesgo de SM, con el RCV según PROCAM y está elevado en pacientes con placas de ateroma. Tanto las sdLDL medidas como las estimadas correlacionan con el espesor íntima-media carotídeo.

El estudio de regresión no mostró diferencias entre sdLDL cuantificadas por método directo y estimadas. Sin embargo, el análisis de las diferencias mostró concordancia, pero un error sistemático de estos dos métodos con respecto al electroforético.

No hay diferencias significativas entre sangre capilar y venosa en las concentraciones de sdLDL estimadas mediante fórmula y por la medición directa, siendo ambas muestras comparables e intercambiables.

**Conclusión:** Las sdLDL cuantificadas por medida directa, electroforesis o estimadas mediante la fórmula de Sampson se asocian con la presencia de SM y aumento del riesgo y daño cardiovascular, por lo que son potencialmente útiles en los pacientes con un panel lipídico estándar para mejorar la estratificación del RCV. La sangre capilar es válida como alternativa a la sangre venosa para obtener concentraciones de sdLDL.

**Tabla 1.** Porcentaje de sdLDL en pacientes con y sin SM

MÉTODOS	CONTROL (n=133)	SM (n=49)
% sdLDL Lipoprint/LDL total	5,7±6	11±11**
% sdLDL método directo/ LDL total	19,9±7.2	29,4±20.1*
% sdLDL estimado/LDL total	26,4±5.7	32,6±8,2**

\*, p<0.05 y \*\*, p<0.001 frente a control.

**Bibliografía:**

- Sampson, M. A New Equation Based on the Standard Lipid Panel for Calculating Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Its Use as a Risk-Enhancer Test, *Clinical Chemistry*, Volume 67, Issue 7, July 2021, Pages 987–997.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples, 3rd ed: CLSI EP09C ED3; 2018 [Internet]. Available from: <https://clsi.edaptivedocs.biz/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20EP09C%20ED3:2018> [Acceso 09/05/2023]

747

**MEJORA DEL INFORME DE LABORATORIO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ATENCIÓN PRIMARIA**

L. López Verde, R. Ramos Corral, N. Del Amo Del Arco, C. Foncubierta Gutiérrez, J.A. García Donaire, S. Montero Perdiguero, J. Povedano Rosa, C. Pérez Leiva.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares constituyen en la actualidad una de las principales causas de mortalidad en el mundo. El laboratorio contribuye en la detección, diagnóstico y monitorización del tratamiento a través del perfil lipídico. Dentro de los parámetros que este recoge, el colesterol asociado a partículas de baja densidad (LDLc) es la diana terapéutica recomendada en las guías clínicas europeas de riesgo cardiovascular (RCV).

**Objetivo:** Evaluar si añadir una alerta en el informe de Laboratorio permitiría identificar población adulta con RCV elevado definido como LDLc mayor 190 mg/dL.

**Material y Métodos:** Estudio observacional descriptivo. Se capturaron desde el Sistema Informático de Laboratorio todos los pacientes mayores de 18 años con LDLc superior a 190 mg/dL desde enero 2022 hasta abril 2023 con solicitud de analítica de atención Primaria (AP). El LDLc se obtuvo mediante la fórmula de Friedwald. Además, del perfil básico lipídico se recogieron los datos de función renal (creatinina y filtrado glomerular (FG)) y hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) para evaluar la presencia de causas secundarias. El procesamiento estadístico se hizo en el software SPSS.

**Resultados:** Se obtuvieron 1644 peticiones de pacientes

de un total de 109230 de analíticas con perfil lipídico solicitadas en AP en ese periodo. El 66.7% eran mujeres y 33.3% hombres con una edad media general de 58 años.

Destacar que el 30.4% se encontró en el rango de prediabetes (HbA1c de 5.8- 6.4 %) y un 8.70% en el de diabetes (HbA1c mayor de 6.5 %). No se han descartado estos sujetos que presentan causas secundarias porque se deseaba obtener una muestra representativa real de alteraciones lipídicas.

Tras comentar los resultados con la Unidad de RCV de nuestro Hospital se consensua introducir el comentario "*Paciente con dislipemia severa, se recomienda remitir a unidad de referencia para estudio*" en aquellos sujetos que presenten LDLc mayor de 190 mg/dL.

**Conclusiones:** En nuestra área de AP se ha detectado que el 1,5% de la población adulta presenta un LDLc superior a 190 mg/dl. La implantación de un comentario en el informe de Laboratorio permitiría identificar dichos pacientes con RCV para derivarlos a consulta monográfica, instaurar tratamiento farmacológico y prevenir la morbimortalidad asociada.

**Bibliografía:**

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111-188.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021-3104.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41:255-32.

748

**NT-PROBNP PARA SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

S. Delgado Cuesta, A. Matilla Gutiérrez, J. Sánchez Maggiora, M. Mujika Marticorena, D. Sanchez Ospina, M. Rodríguez Albo, J. Fernández Castro, V. Villamandos Nicas.

*Hospital Universitario, Burgos.*

**Introducción:** La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome caracterizado por síntomas típicos (disnea, fatiga...), que puede ir acompañado de signos como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas...

Hasta un 46% de pacientes con DMT2 (diabetes mellitus tipo 2) desarrollarán algún tipo de ECV (evento cardiovascular)

	Colesterol total (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	LDLc (mg/dL)	No HDLc (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	FG (CKD-EPI) (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	HbA1c (%)
Media	209	66	238	304	143	0.81	82.81	5.7
Percentil 25	299	57	196	221	98	0.68	79	5.5
Percentil 75	316	74	215	248	175	0.92	90	5.9

**Tabla 1.** Descriptivo de parámetros analíticos estudiados. (Comunicación 747)



a lo largo de su vida. La IC es la segunda complicación cardiovascular más frecuente y grave de la DMT2

Roche comercializador del biomarcador NT-Probnp afirma que el estudio PONTIAC I demuestra que pacientes con DMT2 que además poseen un NT-Probnp >125 si se les intensifica el seguimiento y/o el tratamiento cardioprotector, tienen menos probabilidades de ser hospitalizados o de morir por ECV en los próximos meses. En el seguimiento Roche propone determinar el NT-Probnp anualmente.

Como tratamiento cardioprotector se incluiría a los nuevos fármacos inhibidores del SGLT2 (gliflozinas).

**Objetivos:** Ver como se ha llevado a cabo el manejo de los pacientes de un hospital de tercer nivel que tienen DMT2 y un NT-Probnp >125 pg/mL.

**Material y método:** Búsqueda en el SIL de pacientes con HbA1c >6.5% y NT-Probnp >125 pg/mL.

En nuestro laboratorio se determina la hemoglobina glicosilada por HPLC y la medición de NT-Probnp se realiza en el cobas® e 601 (Roche) mediante electroquimioluminiscencia

Estudio retrospectivo de 319 pacientes que cumplen estos criterios, revisión de la historia clínica, ayudados por el sistema informático que utiliza el hospital.

**Resultados:** De los 319 pacientes estudiados:

154 fallecieron a los 3 años, solo 15 de 154 llevaban tratamiento con gliflozinas, los 15 habían tenido eventos cardiovasculares y 8 de ellos padecían IC.

Los 139 fallecidos restantes no estaban tratados con gliflozinas, de los cuales 72 tenían IC, 46 sufrieron otros EVC y 21 no tuvieron nunca alteraciones cardíacas.

De los 319 pacientes estudiados 165 permanecen aún con vida, 47 están tratados con gliflozinas de los cuales 11 sufren IC, 32 han presentado otros EVC y 4 no tienen alteraciones cardíacas.

De estos 165 pacientes, 118 no llevan tratamiento cardioprotector, de los cuales 32 tienen un diagnóstico de IC, 58 han sufrido otros eventos cardiovasculares y 28 no tienen alteraciones cardiovasculares.

Según Roche, a estos 28 pacientes que tienen DMT2 y un NT-probnp >125pg/mL pero aún sin patología cardíaca, deberían seguirlos anualmente con este biomarcador e intensificar el tratamiento si es necesario.

**Conclusión:** Después de analizar los datos observamos que solo un 38% de los pacientes con DMT2 y un NT-Probnp >125 presentaron IC y de estos, solo a un 15 % se le intensificó el tratamiento cardioprotector. Vemos que si intensificó el tratamiento fue por la clínica del paciente y no por la nueva utilidad que Roche propone para el NT-Probnp, ya que de los 28 pacientes que se pueden aún beneficiar del seguimiento anual con este marcador, no lo han hecho en ningún caso.

Una vez estudiados los resultados debemos preguntarnos si el corte de 125 pg/mL que propone la casa comercial es el adecuado o es demasiado bajo, ya que las causas de elevación del NT-Probnp son múltiples y variadas (cardíacas y no cardíacas).

#### Bibliografía:

- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599\_3726.
- Pascual-Figal DA, et al. Documento de consenso

y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2016.

- Decisiones Inteligentes desde el Laboratorio: de Elegir Sabiamente a No Hacer. Recomendaciones de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio. 2021. Ed Aran.

#### 749

### PERFIL LIPÍDICO DEL PACIENTE INGRESADO POR INSUFICIENCIA CARDÍACA DEL ESTUDIO DE FRAGILIDAD EN LA TERCERA EDAD (ESTUDIO FREE)

M.J. Zaro Bastanzuri<sup>1</sup>, M.D.L.N. Salgado Gil<sup>2</sup>, E. Vazquez Jarén<sup>2</sup>, N. Mayoral Testón<sup>2</sup>, Y. Domínguez Hernández<sup>1</sup>, M.D. Blanco Blanco<sup>1</sup>, D. Fernández-Bérges Gurra<sup>2</sup>, A. Cidoncha Gallego<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Don Benito-Villanueva, Don Benito; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Área de Salud Don Benito-Villanueva, Servicio Extremeño de Salud, Villanueva de la Serena.

**Introducción:** Se diseña el estudio FREE (Fragilidad en la Tercera Edad), donde se pretende identificar la fragilidad en la población anciana, enfocando pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca (IC).

La finalidad de este programa es poder llevar a cabo actividades de salud y políticas de intervención; así como optimizar las posibilidades de recuperación funcional de cada sujeto de forma eficaz, mejorar su calidad de vida, si es posible, y su supervivencia.

**Objetivo:** Describir el perfil lipídico de los pacientes ingresados por IC en el estudio FREE.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio observacional, transversal y descriptivo preliminar; en el cual se han incluido los pacientes igual o mayor de 65 años que han ingresado de manera consecutiva hasta la fecha por IC en el hospital.

Se han recogido datos demográficos, datos clínicos y análisis bioquímicos de los pacientes. Como valores lipídicos se han recogido: colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y los triglicéridos.

**Resultados:** Se han recogido 223 pacientes, de 81,27 años de media (SD=7,68); de los cuales un 54,7% fueron mujeres con una edad media de 83,26 años (SD=6,86) y el 45,3% fueron hombres con una edad media de 78,86 años (DS=7,97).

Factores de riesgo cardiovascular: el 89,6% de la población presenta HTA, el 44,1% diabetes y el 68,9% hipercolesterolemia.

Se han recogido los valores lipídicos de 201 pacientes. (Tabla 1)

	Colesterol total (mg/dL) Ref: <200	cLDL (mg/dL) Ref: según score	cHDL (mg/dL) Ref: >40	Triglicéridos (mg/dL) Ref <150
<b>Mediana</b>	137	75	41	97
<b>Rango Intercuartílico</b>	113,5 - 165	54 - 96	35 - 49	79 -133
<b>Min-Max</b>	64 -265	15 - 248	16 - 84	47 -241

Tabla 1. (Comunicación 749)

Estatinas	Estadísticos	Colesterol total (mg/dL) Ref: <200	cLDL (mg/dL) Ref: según score	cHDL (mg/dL) Ref: >40	Triglicéridos (mg/dL) Ref <150
No	Mediana	150,5	89,5	44	93,5
	Rango Intercuartílico	128,8-183,5	68,8-114,2	32,8-55,2	77,8-118,5
	Min-Max	71-256	20-184	16-77	47-187
Si	Mediana	127	63	41	103
	Rango Intercuartílico	108,0-157,0	48,0-85,0	36,0-48,0	79,0-138,0
	Min-Max	64-285	15-248	16-84	47-241
p (prueba de medianas)		0,000 (sig.)	0,000 (sig.)	0,109 (no sig.)	0,2 (no sig.)

Tabla 2. (Comunicación 749)

De estos 201 pacientes, 127 (63%) estaban en tratamiento con estatinas. (Tabla 2)

Se observa un elevado porcentaje de factores de riesgo cardiovascular clásicos.

De forma general los valores de mediana de colesterol total, cHDL y triglicéridos están dentro de los valores de referencia, aunque existe gran amplitud de los mismos, pudiendo indicar control defectuoso de estos parámetros. El cLDL como diana terapéutica es más difícil de evaluar de esta manera.

Si atendemos a la toma de estatinas, aún existiendo diferencias significativas entre ambos grupos, en cuanto al colesterol total y cLDL, debido a la medicación, observamos una mediana dentro de los valores de referencia, pero con una gran amplitud de valores. Hecho que también se observa para el cHDL y triglicéridos pero en este caso sin presentar diferencias significativas.

Los datos de los pacientes obtenidos son provisionales, para las conclusiones finales habrá que esperar a que el muestreo haya sido completado.

#### Bibliografía:

- Towards an EU Strategic Framework for the Prevention of Non-communicable Diseases (NCDs) <https://alliancechronicdiseases.org/wp-content/uploads/Final-NCD-Paper-full-version.pdf>. Consulted 27.04.2023
- Vitale, C. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1299-1305.

## 750

### POTENCIAL DE GDF-15 TRAS SÍNDROME CORONARIO AGUDO

A. Pozo-Giráldez, H. López-Escribano, R. Murria Estal, A. Martí-Martínez, A. Brocal-Martínez, A. Carratalá-Calvo, E. Rodríguez-Borja

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

**Introducción:** La fragilidad es un estado de deterioro funcional que afecta a los pacientes de edad avanzada aumentando la vulnerabilidad a eventos adversos más allá de la edad. Es señalada como un fuerte predictor de discapacidad, hospitalización, pérdida de la movilidad y enfermedad cardiovascular (ECV), siendo los individuos frágiles más vulnerables a los episodios adversos.

Entre las técnicas más empleadas para predecir fragilidad

encontramos el Fried Score, basado en cinco signos clínicos de compleja valoración que dificultan su uso en la práctica clínica.

Entre los nuevos biomarcadores de senescencia celular encontramos el factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF-15) el cual se produce en las placas ateroscleróticas de las arterias coronarias y en el miocardio tras un infarto agudo de miocardio aumentando su concentración a lo largo de todo el proceso de las ECV debido a su respuesta al estrés oxidativo, inflamación y lesión tisular, pudiendo reflejar así la gravedad y progresión de la enfermedad.

**Objetivo:** Evaluación de GDF-15 como biomarcador predictor de fragilidad en pacientes que han sobrevivido a un síndrome coronario agudo (SCA).

**Materia y método:** Se obtuvieron muestras de sangre EDTA de pacientes de más de 65 años sobrevivientes a un SCA. Los niveles de GDF-15 fueron obtenidos por inmunoensayo (Elecsys) en Cobas e801 (Roche Diagnostics®).

Para conocer la correlación entre el biomarcador y el Fried Score (Gold standard) se realizó el test rho de Spearman.

**Resultados:** Obtuvimos 228 pacientes sobrevivientes a un SCA, de los cuales 107 (66%) se clasificaron como frágiles (Fried Score >3) con un valor medio de GDF-15 de 3212.16 ± 2377.3 (pg/mL). La sensibilidad del biomarcador para predecir un Fried Score positivo fue de 49%, especificidad 80%, VPP 65%, VPN 68% y AUC 71%.

**Conclusión:** En condiciones patológicas, el GDF-15 puede ser producido por varios tipos de células cardiovasculares y no cardiovasculares. Permaneciendo estable a lo largo del tiempo en pacientes con SCA. Esta estabilidad hace suponer que el GDF-15 podría ser un indicador de carga de enfermedad subyacente crónica.

Dado que la inclusión de este biomarcador podría facilitar la estimación del riesgo de fragilidad y puesto que para su determinación sólo es necesario una extracción sanguínea, consideramos que sería de gran relevancia su inclusión en herramientas de cálculo de riesgo bioquímico con el fin de mejorar la gestión y abordaje de estos pacientes en la práctica clínica.

#### Bibliografía:

- Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, Sastre C, Ruescas A, Díaz M, Rodríguez E, Valero E, García-Blas S, Carratalá A, Núñez E, Núñez J. Growth differentiation factor 15 and geriatric conditions in acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2019 Sep 1;290:15-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.034. Epub 2019 May 20. PMID: 31130280.
- Welsh P, Kimenai DM, Marioni RE, Hayward C,

Campbell A, Porteous D, Mills NL, O'Rahilly S, Sattar N. Reference ranges for GDF-15, and risk factors associated with GDF-15, in a large general population cohort. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Aug 18;60(11):1820-1829. doi: 10.1515/cclm-2022-0135. PMID: 35976089; PMCID: PMC9524804.

## 751

### PREPARATION AND PRELIMINARY CHARACTERIZATION OF REFERENCE MATERIALS FOR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME DETERMINATION

J. Català Solsona, L. Rubió Ferrarons, A. Casanovas, M. Sánchez.

*BioSystems S.A., Barcelona.*

**Introduction:** Angiotensin converting enzyme (ACE) (EC 3.4.15.1) is a glycoprotein mainly expressed on the surface of pulmonary capillary endothelium and released to the circulation by proteolytic cleavage. ACE is a central component of the renin-angiotensin system which controls blood pressure and maintains electrolyte homeostasis. Specifically, ACE cleaves the hormone angiotensin I to the active vasoconstrictor angiotensin II.

The measurement of serum ACE is widely used to assess the differential diagnosis of clinically active pulmonary sarcoidosis and to monitor the effectiveness of steroid therapy or the effects of ACE inhibitors in the treatment of hypertension and heart failure.

Reference materials for ACE determination are essential for the standardization of ACE measurements.

**Objectives:** The aim of the present study is to design and prepare reference materials for calibration and control of a procedure for the measurement of ACE activity from BioSystems and preliminarily evaluate their stability, homogeneity and recovery of target values.

**Materials and methods:** The reference materials to calibrate and control a procedure for the measurement of ACE activity have been produced using a serum-based matrix and have been lyophilized. Reference materials were prepared to obtain a catalytic activity concentration of 60 U/L for ACE calibrator and 40 and 90 U/L for ACE controls level I and II, respectively. Target values were established according to the reference values for ACE in human serum and plasma (13.3 – 63.9 U/L) and they are traceable to the BioSystems Master Calibrator. The estimated catalytic activity concentration, homogeneity and stability of the materials were evaluated using a procedure for the measurement of ACE activity in an automated BA400 analyzer, both from BioSystems.

**Results:** Recovery of target values from ACE reference materials was within the established ranges (+/- 25%). The homogeneity of each material was examined by measuring the concentration of ACE in twenty vials taken randomly and analyzed in duplicate. Acceptable homogeneity results were obtained. The stability studies showed that the materials were stable in the different conditions analyzed including: accelerated stability at 25°C, 37°C and 45°C and real-time stability evaluated on the lyophilized materials as well as stability on the lyophilized products reconstituted and kept at 4°C or -20°C.

**Conclusion:** Stable and homogeneous reference materials have been prepared to calibrate and control a

procedure for the measurement of ACE activity in human serum and plasma samples.

#### Bibliografía:

1. Camós S, et al. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1749-1753.
2. Muller BR. Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. *Ann Clin Biochem* 2002;39:436-443.

## 752

### SOLICITUD DE NT-PROBNP DESDE ATENCIÓN PRIMARIA: ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN EL LABORATORIO DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

N. Goñi Ros, C. Abadía Molina, Y. González Irazábal, G. Hernández De Abajo, E. García González, R. Gracia Matilla, L. Rello Varas.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

Se estima que el 1-2% de la población adulta de los países desarrollados presenta insuficiencia cardiaca (IC), llegando más del 10% en mayores de 70 años. Cuando aparecen síntomas y signos sugestivos de IC se plantea la necesidad de confirmar un diagnóstico de certeza basado en ecocardiografía cardíaca y en la determinación de péptidos natriuréticos que desempeñan un importante papel en la evaluación diagnóstica de la IC, así como en la estratificación del riesgo de rehospitalización y muerte por esta causa.

Las recomendaciones para su correcta solicitud desde atención primaria (AP) son:

- Pacientes ambulatorios con criterios clínicos sugestivos de IC "de novo", de presentación no aguda.
- Pacientes con IC crónica ante dudas sobre el criterio de derivación o pacientes con IC avanzada para la toma de decisiones terapéuticas.
- Para confirmar descompensaciones y optimizar tratamientos.

Analizar la situación actual respecto a las solicitudes de NT-proBNP desde AP (Sector Zaragoza I y II) y determinar si el aumento de la demanda atiende a los criterios clínicos establecidos en las guías.

Estudio descriptivo retrospectivo 01/10/2021–01/10/2022, en el que se incluyen pacientes seguidos desde consulta de AP con determinación de NT-proBNP. Se clasificaron en 3 grupos en función del motivo de solicitud: Pacientes con patología cardíaca (PC)/Pacientes con patología no cardíaca pero relacionada con IC (PNC)/Pacientes con patología no relacionada con IC en los que no procedería la determinación de NT-proBNP (NP). Los resultados se categorizaron como normales/patológicos/muy patológicos. El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics v.25.

De las etiologías cardíacas o relacionadas con IC, la más frecuente fue la HTA (45%, 1984/4378), seguida de diabetes (24%, 1858/7903), hiperlipemia (14%, 1129/7903), IC (11%, 480/4378).

En los tres grupos de pacientes, la mayoría de los resultados de NT-proBNP fueron normales (55% en el grupo de pacientes con PC, 69% en el de PNC y 70% en el de NP). De los resultados muy patológicos, un 76,7% correspondían

a pacientes >75 años. En <75 años, la mayoría de los resultados estaban dentro de la normalidad: un 99% en <50 años, y un 84% en pacientes entre 50-75 años.

De entre las 17.412 solicitudes de NT-PBNP se observaron tres centros de extracción con mayor demanda: Centro 1 11%, Centro 2 9% y Centro 3 7%. En los centros 1 y 3, prácticamente la totalidad de los pacientes eran >50 años, sin embargo, en el centro 3 el grupo etario con mayor número de solicitudes fue el de 25-50 años 48% (707/1484) y en comparación con los demás centros la proporción de solicitudes en < 25 años también fue mayor.

No está indicada la determinación de los péptidos natriuréticos para otra indicación que no sea el diagnóstico diferencial de la disnea aguda o para evaluar el pronóstico de la IC. Existe una elevada demanda de la prueba NT-proBNP, en algunos casos injustificada. Su solicitud, tanto en el ámbito urgente como en el programado, debe estar restringida, protocolizada y consensuada entre los especialistas clínicos y los del laboratorio.

#### Bibliografía:

- Marzal Martín D, López-Sendón Hentschel JL, Rodríguez Padial L. Proceso asistencial simplificado de la insuficiencia cardiaca. Sociedad Española de Cardiología. 2016.
- Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, González-Juanatey JR. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. Rev Clin Esp. 2016;216(6):313-322.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun JJ, Colvin M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. JACC. 2022;79(17):e263-e421.

## 753

### TROPONINA QUE NO DESCENDE, ¿QUÉ LE PASA A MI CORAZÓN?

I.M. Cámara Bravo, A. Hachmaoui Ridaoui, S.A. García Segovia, Á. García De La Torre.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

**Introducción:** Varón de 51 años que acude a urgencias por palpitaciones intermitentes de segundos de duración desde hace 5 meses, sin dolor torácico.

Antecedentes personales destaca: enfermedad pulmonar intersticial, síndrome antisintetasa, artritis reumatoide, anticuerpos antifosfolípidos.

Tratamiento: hidroxycloquina 200mg/24h, Vitamina B12 mensual, Prednisona 20mg/24h, ácido acetil salicílico 100mg/24h, Micofenolato 500mg/12h.

**Exposición del caso:** Ingreso urgencias: buen estado general, consciente, eupneico, afebril. Presión arterial 91/70mmHg. Auscultación: tonos rítmicos sin soplos. No edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Electrocardiograma: ritmo sinusal 89lpm, sin alteraciones en repolarización, extrasístoles ventriculares. Ecocardiograma urgencias: sin alteraciones.

Hemograma: ligera leucocitosis. Coagulación en rango. Bioquímica: leve hipertransaminasemia, troponina I ultrasensible 1172ng/L.

Ingresó en Cardiología por extrasístoles ventriculares,

elevación crónica de marcador miocárdico, miocarditis por síndrome antisintetasa.

Holter 24h: Sinusal con frecuencia media de 75lpm, trastorno de conducción ventricular intermitente. Extrasístole ventricular aislada de baja densidad sin formas complejas.

Cardio-RM y Coronariografía: ambos ventrículos con función conservada. Edema miocárdico en diferentes localizaciones, hipoquinesia inferoseptal. Arterias coronarias sin lesiones.

Posteriormente, ingresa para administración de Inmunoglobulinas. Hemograma: discreta leucocitosis. Coagulación normal. Bioquímica destaca CK 5360U/L, LDH 829U/L, ferritina 225ng/mL. Y nuevo ingreso en Medicina Interna por empeoramiento de clínica muscular proximal en miembros inferiores y cuello.

#### EVOLUCIÓN MARCADORES

	CK U/L	TROPONINA I ng/L	FERRITINA ng/mL	LDH U/L
14/11/22	8366		455	1166
21/11/22	4820		239	
25/11/22	4811			723
30/11/22	4399	1602		723
02/12/22	4265	2629	270	645

Ante la elevación mantenida de troponina I y CK en los últimos meses, sin clínica ni pruebas acompañantes, desde el laboratorio se decide hacer estudio de macrotroponina.

Se realiza, en la muestra con resultado de troponina I 2629ng/L, una precipitación con polietilenglicol. Seguidamente se cuantifican los niveles de Troponina I en suero tras la precipitación y el resultado fue: **TROPONINA I tras precipitación con polietilenglicol: 965.63 ng/L.**

Se ha eliminado un 63% de troponina medible que orienta a presencia de inmunocomplejos que impiden el aclaramiento adecuado de troponina y sus altos niveles mantenidos en suero.

**Discusión:** Durante el ingreso llama la atención la elevación de enzimas de daño miocárdico sin curva de isquemia. Esto, junto con los antecedentes del paciente de varias enfermedades autoinmunes hace posible la presencia de inmunocomplejos interfiriendo en la medición de troponina y su elevación mantenida.

Se han realizado estudios para descartar entidades clínicas, distintas de isquemia miocárdica, que cursan con valores anormalmente elevados de troponina: miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias, insuficiencia renal, tromboembolia pulmonar...

Uno de los procedimientos a emplear para descartar interferencias biológicas es realizar una precipitación con polietilenglicol (PEG) 6.000 al 25%. Se basa en la precipitación de una macromolécula que interfiera en la medida del analito. Este procedimiento es utilizado habitualmente para detectar interferencia por macroprolactina en la determinación de prolactina. Los puntos de corte diagnósticos de esta técnica están descritos y se acepta que una recuperación inferior al 40% presenta sensibilidad del 100% en el diagnóstico de macroprolactinemia. Sin embargo, estos puntos no están establecidos para macrotroponina. En nuestro caso, con PEG 6000 al 25% se obtuvo una recuperación del 37%, lo que sugiere que sí existía una macromolécula.

#### Bibliografía:

- Fleming SM, O'Byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM. False positive cardiac troponin I in a routine

clinical population. *Am J Cardiol.* 2002;89:1212–15. doi:10.1016/S0002-9149(02)02309-3.

- Legendre-Bazydlo LA, Haverstick DM, Kennedy JL, Dent JM, Bruns DE. Persistent increase of cardiac troponin I in plasma without evidence of cardiac injury. *Clin Chem* 2010;56:702–5.

## 754

### USO DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO MARCADOR DE RIESGO DE REINGRESOS HOSPITALARIOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

A. Hervás Romero, A. Brocal Martínez, A. Martí Martínez, A. Lope Martínez, A. Pozo Giráldez, E. Rodríguez Borja, J. Núñez Villota, A. Carratalá Calvo.

*Hospital Clínico Universitario, Valencia.*

**Introducción:** La amplitud o ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es un parámetro hematológico que refleja el grado de anisocitosis en una muestra de sangre. Es un parámetro simple, económico y que se genera automáticamente en cualquier hemograma de rutina. Su aplicación como marcador en la insuficiencia cardíaca (IC) ha sido ampliamente estudiada, destacando su utilidad como marcador pronóstico a corto y a largo plazo, su relación directa con la mortalidad, ya sea por enfermedades cardiovasculares o por cualquier otra causa, y su como uso como marcador pronóstico de empeoramiento de la función ventricular.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es demostrar que el ADE es un marcador de riesgo de rehospitalización en nuestra cohorte de pacientes con IC.

**Material y método:** Estudio observacional retrospectivo en el que se estudiaron 5222 pacientes que fueron diagnosticados de IC por nuestra unidad durante 11 años (2011-2021). Se incluyeron un total de 4978 pacientes después de descartar a todos los pacientes que fallecieron durante su primera hospitalización. Se midió el ADE longitudinalmente y se categorizó en cuartiles (Q). Se utilizaron regresiones binomiales negativas para evaluar la asociación del ADE con el riesgo de reingreso hospitalario mediante el programa estadístico Stata15.

**Resultados:** La mediana obtenida del ADE fue del 15% (rango intercuartílico (IQR): 14-16.4%) y la mediana de edad de la población de estudio fue de 76 años, con un IQR de 68-82 años. Durante un seguimiento de 2.01 años (IQR: 0.59-4.55), fallecieron 2429 pacientes (48.8%). 1992 pacientes (38.2%) fueron readmitidos por IC al menos una vez durante el período de seguimiento. En comparación con pacientes del Q1 (ADE: 8.4-14%), los pacientes pertenecientes al Q2 (ADE: 14-15%), al Q3 (ADE: 15-16.4%) y al Q4 (ADE: 16.5-37.2%) mostraron una tasa aumentada de rehospitalización (29.3, 35.0, 44.9, 56.5 readmisiones cada 100 personas y año,  $p < 0.001$ , respectivamente). De la misma manera, los pacientes del Q4 tenían mayor riesgo de rehospitalización (razón de tasas de incidencia: 1.20, intervalo de confianza del 95%: 1.03-1.39,  $p = 0.017$ ) que los pacientes del Q1.

**Conclusión:** El ADE es un marcador útil para establecer el riesgo de rehospitalización en pacientes con IC. Además, el riesgo de reingreso es proporcional a los valores de ADE, por lo que los pacientes con un ADE más alto tienen un mayor riesgo. Por lo tanto, el ADE puede desempeñar un

papel importante en el seguimiento y manejo posterior al alta, especialmente en aquellos pacientes con un ADE  $> 16.5\%$  (Q4), lo que podría reducir el número de rehospitalizaciones y la duración de las estancias hospitalarias.

#### Bibliografía:

- Salvagno GL. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2015; 52(2): 86–105.

## 755

### UTILIZACIÓN DE LAS TROPONINAS DE ALTA SENSIBILIDAD COMO VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

P.J. Márquez González, P. Nogueira Salgueiro, M.M. Lorenzo Medina, M. Fernández Tagarro, J.R. Ojeda Ramos, C. Domínguez Cabrera, J.D.C. Rivero Santiago, P. Casado Puente.

*Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.*

**Introducción:** Una proporción muy importante de los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico, no presentan un síndrome coronario agudo (SCA). Para su diagnóstico, se usan entre otras pruebas los biomarcadores cardíacos, siendo de elección las troponinas de alta sensibilidad (TnT<sub>hs</sub>).

Aquellos pacientes que presenten al ingreso hospitalario unos resultados de TnT<sub>hs</sub> inferior a 5ng/L, considerando su historia clínica, podrían darse de alta inmediatamente, debido a su bajo riesgo de sufrir un SCA. Sin embargo, una minoría podrían acabar desarrollándolo a corto o medio plazo, a pesar de una primera TnT<sub>hs</sub> baja.

**Objetivos:** Valorar la utilidad del uso de una única determinación de TnT<sub>hs</sub> al ingreso, como valor predictivo negativo (VPN) de SCA cuando su resultado sea inferior a 5 ng/L, revisando para ello a corto plazo posibles eventos cardiovasculares y así dar, con mayor seguridad, el alta al paciente lo antes posible en el servicio de urgencias.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo durante 6 meses entre Enero y Junio de 2022. Se incluyeron pacientes ingresados en urgencias con sospecha de SCA, midiendo las TnT<sub>hs</sub> al ingreso (0h) y posteriormente, valorando los resultados de las TnT<sub>hs</sub> realizadas a las 3h en aquellos pacientes cuyos resultados de TnT<sub>hs</sub> (0h) fueron inferiores a 5 ng/L para ver si sufrieron un SCA en un corto periodo de tiempo.

Estas determinaciones se realizaron utilizando una plataforma Cobas 8000 de Roche Diagnostics (Basilea Suiza), módulo e801 ensayo Troponina T Elecsys de alta sensibilidad, englobada en una cadena Accelerator a3600 de Inpeco.

**Resultados:** Se obtuvieron 1187 determinaciones de TnT<sub>hs</sub>  $< 5\text{ng/L}$  durante ese periodo de tiempo, correspondientes a un total de 526 pacientes cuya media de edad era 72 años, siendo el 65% hombres y el 45% mujeres:

- 496 pacientes presentaron resultados de TnT<sub>hs</sub> nuevamente inferiores a 5 ng/L al realizar una determinación seriada a las 3 horas (94,2%).
- 12 pacientes presentaron un aumento en el resultado de TnT<sub>hs</sub>, siendo estos inferiores al límite superior de referencia de 14 ng/L, y por tanto, no fueron

diagnosticados de SCA (2,2%).

- 18 pacientes presentaron un resultado de TnT<sub>hs</sub> superior a 14 ng/L: 17 de ellos por causas no cardíacas (3,2%) y únicamente un paciente fue diagnosticado de SCA (0,2%). Este paciente presentó una valvulopatía no filiada.

**Conclusiones:** En pacientes con dolor torácico y sospecha de SCA, un resultado TnT<sub>hs</sub>(0h) <5ng/L tiene un buen valor predictivo negativo en el caso de desarrollo de un evento cardiovascular temprano.

Por lo tanto, los datos clínicos y los resultados de TnT<sub>hs</sub> **deben considerarse conjuntamente en estos pacientes, para decidir entre el alta directa y no colapsar los servicios de urgencias, o por el contrario permanecer en observación, ya sea para el seguimiento con otra**

**determinación de TnT<sub>hs</sub> o la realización de otras pruebas complementarias.**

**Bibliografía:**

- Rev Esp Cardiol 2019;72(6):445-448 .La troponina cardíaca de alta sensibilidad en la evaluación del paciente con sospecha de SCA: ¿verdadera o falsa amiga? Juan Sanchis, Aitor Alquézar-Arbé, Jordi Ordóñez-Llanose y Alfredo Bardají
- Cardiac Troponin elevation in patients without a specific diagnostic. Kai M. Eggers, J Am Coll. Cardiol. 2019 Jan, 73
- High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with Severe Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrom. Brunilda Alushi. **Clin. Med.** 2021, 10(18), 4216.

## CÁNCER Y MARCADORES TUMORALES

756

### ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE MARCADORES TUMORALES: CMIA (ALINITY) Y ECLIA (COBAS E801)

R. Gomez Molina, S. Serrano Martínez, A. García Narbón, I. Pereira González, V. Martínez Madrid, E. Colastra Ugena, M. Guerrero Llobregat, A. Peña Cabia.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

**Introducción:** Los marcadores tumorales son de gran utilidad para el seguimiento pacientes oncológicos. Aunque no sirven para la detección temprana de las neoplasias debido a la falta sensibilidad y especificidad diagnósticas, son de utilidad para evaluar la evolución de los pacientes. No obstante, el cambio de metodología requiere establecer una correlación de los resultados obtenidos por la nueva tecnología respecto de la anterior para ofrecer información clínicamente relevante en el seguimiento de la enfermedad.

**Objetivos:** Estudiar la correlación de los resultados obtenidos para los marcadores tumorales mediante la tecnología anterior CMIA (Alinity, Abbot Diagnostics) y la actual ECLIA (Cobas E801, Roche Diagnostics) para evitar errores en el seguimiento de los pacientes oncológicos.

**Material y método:** Estudio prospectivo en el que se determinaron en paralelo marcadores tumorales por los autoanalizadores Alinity (Abbot Diagnostics, ECLIA) y Cobas E801 (Roche Diagnostics, ECLIA). Los marcadores tumorales objeto de estudio fueron: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-fetoproteína (AFP), CA 15.3, CA 125, CA 19.9, antígeno prostático específico total (TPSA) y libre (FPSA). Se recogieron los datos durante 2022 en Excel y se realizó el estudio estadístico con SPSS 12.0 y Validator.

**Resultados:** Se recogen los datos estadísticos obtenidos para los marcadores tumorales estudiados. Además, se representaron las medias de las diferencias para las diferentes técnicas.

Técnica	N	Coefficiente de correlación Spearman	Diferencia de medias	Passing Bablok Pendiente Ordenada	
AFP	430	0,955	-0,00423 (-0,147-0,130)	1,335 (1,283-1,398)	-1,051 (-1,220- -0,900)
CA 125	541	0,976	-14,4 (-28,9-0,0561)	0,854 (0,839-0,870)	0,305 (0,110-0,479)
CA 15.3	269	0,983	0,0573 (-0,584- 1,73)	1,071 (1,042-1,101)	0,050 (-0,77-0,468)
CA 19.9	966	0,888	-16,9 (-31,1 - -2,67)	1,787 (1,675-1,894)	0,932 (0,390-1,499)
CEA	1285	0,931	-1,58 (-3,22 - 0,0562)	1,246 (1,211-1,284)	-1,066 (-1,152- -0,985)
TPSA	1996	0,997	0,0652 (0,029-0,101)	1,021 (1,015-1,026)	0,0384 (0,0340- 0,0432)
FPSA	124	0,956	-0,309 (-0,371- -0,246)	0,767 (0,731-0,800)	0,0616 (0,0278- 0,1006)

**Conclusiones:** El análisis estadístico demuestra que, con un valor del coeficiente de Spearman siempre mayor de 0,9, la correlación es buena en todos los casos excepto para CA 19.9. En función de los resultados de la regresión Passing-Bablok y la diferencia de medias de Altman-Bland, existen diferencias proporcionales y constantes para todos los marcadores tumorales (excepto para el CA 15.3). Los resultados en el autoanalizador Cobas E801 son ligeramente superiores para CA 15.3, CEA, CA 19.9 y PSA total, pero menores para CA 125 y PSA libre.

Por tanto, hemos constatado que existen diferencias para todos los marcadores tumorales y hemos informado de los resultados en paralelo por ambos métodos a los pacientes en seguimiento al menos en dos revisiones sucesivas. Por todo ello, consideramos imprescindible que exista un calibrador internacional independientemente de la tecnología para llevar a cabo el seguimiento de los pacientes.

#### Bibliografía:

- Filella X, Rodríguez-García M, Fernández-Galán E. Clinical usefulness of circulating tumor markers. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(5):895–905. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2022-1090>.

757

### CA 19.9 EN PACIENTES CON LEWIS A NEGATIVO

N.C. Tirado Uyuni, S. Prieto Menchero, A. Cano Rodríguez, J. Granado León, A. Romero Gómez, I. Molero Vilches, M.J. Pérez Martínez.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

**Introducción:** El CA 19.9 es un marcador tumoral utilizado comúnmente en la detección y seguimiento de ciertos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de páncreas. La expresión de CA 19.9 requiere la presencia de antígenos de Lewis A [Le(a+b-)] o B [Le(a-b+)], lo que significa que [Le(a-b-)] teóricamente no sintetizan de CA 19.9 por carecer de la enzima  $\alpha$ 1-3,4 fucosiltransferasa.

Dado que la secreción de CA 19.9 depende de la expresión del antígeno de Lewis, en estos pacientes el marcador tumoral no sólo no añade valor significativo, sino que se comporta como falso negativo si existe un tumor o recidiva del mismo.

**Objetivos:** Evaluar el impacto que ha tenido en nuestro laboratorio la implementación de reglas informáticas como método de adecuación a la demanda, mediante la cual se rechaza la medición de CA 19.9 en pacientes diagnosticados del fenotipo Lewis A negativo.

**Materiales y métodos:** Se ha realizado una revisión retrospectiva de pacientes con diagnóstico de fenotipo Lewis A negativo y que tengan por su patología asociada seguimiento con CA 19.9, desde octubre de 2021 hasta marzo de 2023. Se evaluó el comportamiento de la aplicación de la regla informática: "Paciente Lewis A negativo. No expresa CA 19.9, se rechaza la determinación".

En la primera fase se detecta a pacientes con CA-19.9 menor a 0,8 U/ml, en estos se realiza la solicitud del estudio de fenotipo Lewis A, si se confirma el fenotipo de sospecha, se marca al paciente como Lewis A (-). Se utiliza el tubo de hemograma y si no se tiene uno, se añade el estudio para la siguiente petición.

En la segunda fase se aplica la regla informática en el momento de la recepción de la muestra y antes de su

procesamiento.

La técnica de medición de CA 19.9 se realiza en el analizador DxI800 (Beckman Coulter®), mediante ensayo por quimioluminiscencia tipo "sandwich" y la de detección del anticuerpo Lewis se realiza mediante hemaglutinación. Para los cálculos y manejo de datos se ha utilizado Excel.

**Resultados:** Tras la implementación de la regla informática en el sistema, se han beneficiado de la misma 118 pacientes y se han evitado 513 determinaciones innecesarias de CA 19.9.

**Conclusiones:** Es muy importante el establecimiento de este tipo de adecuación, ya que puede disminuir la cantidad de determinaciones innecesarias y evitar la probabilidad de falsos negativos que pueden llevar a errores de tratamiento y/o diagnóstico.

Gracias a esta modificación en el laboratorio no solo se ha podido lograr lo anteriormente mencionado, si no, un mejor manejo de los recursos.

#### Bibliografía:

- Parra-Robert M. Relationship Between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. *Anticancer Res.* 2018 Oct;38(10):5883-5888.
- Balaban DV. Clinical characteristics and outcomes in carbohydrate antigen 19-9 negative pancreatic cancer. *World J Clin Oncol.* 2022 Jul 24;13(7):630-640.

758

### DETECCIÓN DE PACIENTES LEWIS A Y B NEGATIVOS TRAS LA DETERMINACIÓN DE CA 19.9 Y MEJORA EN LA VALORACIÓN DE RESULTADOS DESDE EL LABORATORIO

I. Peña Pérez, D. Jiménez González, L.C. Jiménez Ros, J.I. San Pedro García, E. Martínez De La Puente, I. Rubio Olló, P. Conde Rubio, O. Boveda Uribe.

*Hospital de Cruces, Barakaldo.*

**Introducción:** El antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9), también conocido como antígeno sialil Lewis A, es el principal marcador tumoral en el cáncer de páncreas. Aproximadamente un 5-10% de la población son antígeno Lewis negativo, con escasa o nula secreción de CA19.9. Por tanto, pacientes Lewis negativos no muestran elevación de los valores séricos de CA19.9 en suero, aunque padecieran cáncer pancreático o gastrointestinal.

**Objetivos:** Detectar todos aquellos pacientes, oncológicos y no oncológicos que tras solicitud del marcador CA 19.9 y con valor en suero <1 U/mL, sean Lewis a (Lea) y Lewis b (Leb) negativos, anulando en dichos pacientes futuras determinaciones de dicho marcador. Además, se acompañará de un comentario explicativo por parte del laboratorio para una mejor interpretación y evaluación de los resultados por parte del clínico peticionario.

**Material y métodos:** Se recogen todas las peticiones con solicitud de CA 19.9 y resultado <1 U/mL desde 1 de enero de 2023 a 1 de mayo de 2023. El estudio continuará durante al menos un año de duración.

La determinación en suero del CA 19.9 se realiza por inmunoensayo tipo sandwich en los autoanalizadores *Atellica Solutions* (Siemens®).

En colaboración con el servicio de Hematología y

Hemoterapia, se envían todos los tubos de plasma EDTA para determinación de antígenos Lewis a y b de todas las muestras con resultado de CA 19.9 <1 U/mL. La determinación de los antígenos Lea y Leb se realiza por aglutinación en columna en los analizadores automáticos *Erytra* (Grifols®).

**Resultados:** De las 5685 peticiones registradas para determinación de CA 19.9 en ese periodo, 101 tuvieron un resultado de CA 19.9 <1 U/mL. De las 101 peticiones, 99 obtuvieron un fenotipo Lea-Leb- y 1 fueron Lea-Leb+. El resto de fenotipos no se expresaron en ninguna de las muestras enviadas. Además, 1 resultados a pesar de obtener un valor de CA 19.9 <1 U/mL, no tenían tubo de plasma EDTA por lo que no se pudieron determinar los antígenos de Lewis a y b.

**Conclusiones:** La identificación de paciente con fenotipo Lea-Leb-, supone una gran importancia clínica en el diagnóstico, control evolutivo y valoración del tratamiento en pacientes con algún tipo de neoplasia en el que CA 19.9 sea la principal sustancia producida en la valoración de este tipo de tumores.

El desconocimiento por parte de ciertos clínicos de la fisiología y la fisiopatología de este marcador, puede llevar al diagnóstico de falsos negativos en pacientes Lea-Leb-, por ellos es fundamental que desde el laboratorio se identifique a estos pacientes y se realice una interpretación clínica de los resultados obtenidos para incrementar el valor clínico.

Por otra parte, la eliminación de las posteriores determinaciones de CA19.9 en los pacientes Lea-Leb-, supone una mejora en la adecuación de la demanda y una disminución del gasto sanitario en situaciones en las que determinaciones analíticas de esa prueba no supone una mejora en el bienestar de los pacientes sino un detrimento en su salud, si no se hace una correcta valoración e interpretación de los resultados.

#### Bibliografía:

- Parra-Robert M, Molina Santos V, Miró cania S, Filella Pla X, Augé Fradera J.M and Molina Porto, R: Relationship Between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. *Anticancer Research* 38: 5883-5888. 2018.
- Hamada E, Taniguchi T, Baba S and Maekawa M: Investigation of unexpected serum CA19-9 elevation in Lewis-negative cancer patients. *Annals of Clinical Biochemistry* 49: 266-272. 2012.

759

### ELEVACIÓN PERSISTENTE DE LA HCG EN UN PACIENTE CON DOLOR TESTICULAR DE LARGA EVOLUCIÓN SIN MALIGNIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO Y ESTUDIO DE FAMILIARES.

C. Castillo Perez<sup>1</sup>, N.I. Loscocco<sup>1</sup>, L. Rodríguez Alonso<sup>1</sup>, B. Torrubia Doderó<sup>1</sup>, M. Cebrian Ballesteros<sup>1</sup>, M.J. Torrejon Martínez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** La gonadotropina coriónica humana (hCG) en suero es usada en adultos varones como marcador tumoral para la detección, estadiaje y pronóstico en tumores germinales. Sin embargo, la hCG puede elevarse en otras entidades, tanto tumorales extra testiculares como en patología no tumoral.



**Caso clínico:** Paciente varón de 56 años acude a la consulta de urología para el estudio de dolor testicular de 3 años de evolución. El paciente consultó por este mismo motivo años atrás en otro centro, donde le realizaron una ecografía-doppler testicular informada con la presencia de una masa heterogénea en el testículo derecho y un análisis de sangre con hCG con resultado elevado. Se le propuso cirugía, la cual el paciente rechazó.

En la consulta, se realizaron diferentes pruebas de imagen (ecografía y TAC) informadas sin presencia de enfermedad maligna. La hCG fue medida en el Cobas® e801 con un resultado de 22,1 mUI/mL (<2.6 valor referencia). Se decidió la realización de una orquiectomía derecha.

El informe anatomopatológico posterior no evidenció la presencia de enfermedad maligna. Sin embargo, la hCG continuó siendo elevada. Debido a ello, se solicitó un PET-TAC, con resultado negativo para enfermedad oncológica. Se volvió a repetir la hCG, que siguió siendo elevada. Se realizó una interconsulta al laboratorio clínico.

Se analizaron posibles interferentes endógenos (factor reumatoide, anticuerpos heterófilos) con resultado negativo. La biotina fue de 350 ng/L (>250), no interferente. Se realizó una precipitación con PEG con una recuperación del 100%. Por último, se determinó la hCG en diferentes tecnologías con una nueva muestra y la medición de la  $\beta$ -hCG libre y la  $\alpha$ -hCG libre:

Roche Cobas e801: 10,1 mUI/ml (<2.6)  
Siemens Dimension Vista: 7 mUI/ml (0-1)  
Siemens Immulite: 22,1 mUI/mL (0-3)  
Ortho Vitros 5600: 3,2 mUI/mL (0-5)  
 $\beta$ -hCG libre Roche Cobas e801: 0.767 mUI/mL (<0,1)  
 $\alpha$ -hCG libre Siemens Immulite: 0.4 mUI/ml (<8)

**Discusión:** El Vitros no detecta los fragmentos hCG sin el fragmento C-terminal, el Dimensión Vista y Cobas los detectan en un menor porcentaje, siendo el Cobas ligeramente superior. El Immulite si consigue una detección completa. De esta manera, la diferencia entre Immulite y Vitros nos indicó que fundamentalmente el paciente presenta una hCG sin los fragmentos C-terminal y esto justificó las diferentes concentraciones encontradas en las 4 mediciones.

Con la presencia de hCG sin fragmentos C-terminal y de  $\beta$ -hCG libre, se estableció un diagnóstico de presunción de un síndrome de hCG familiar. Se completó el estudio de los familiares (Tabla 1).

SUERO (mUI/mL)	HERMANA	PACIENTE	HERMANO
IMMULITE	<1	13,2	<1
COBAS	0,339	8,46	<0,2
VISTA	<1	4,8	<1
VITROS	<2,39	<2,39	<2,39
ORINA SEGUNDA HORA (mUI/mL)	HERMANA	PACIENTE	HERMANO
IMMULITE	3,84	11,2	1,94
COBAS	1,82	4,81	0,362
VISTA	1,3	<1	<1
VITROS	<2,39	<2,39	<2,39

Tabla 1. Resultados de hCG en suero y orina de segunda hora.

Se observó la presencia en los tres hermanos de hCG en orina, detectable además por Immulite y no por Vitros, con

un mismo patrón de concentraciones encontrados durante el estudio del paciente. Se estableció un diagnóstico definitivo de síndrome de hCG familiar.

#### Bibliografía:

- Cole LA. Familial HCG syndrome. J Reprod Immunol. 2012 Jan;93(1):52-7. doi: 10.1016/j.jri.2011.11.001. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22188758.

#### 760

### ENTRE EL LÍMITE DEL BIEN Y DEL MAL: MASA ANEXIAL Y ALGORITMO ROMA. REVISIÓN DE RESULTADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Valiña Amado, M.I. Vázquez Taverro, M. Santés Bertó, S. Sánchez Asís, P. Argente Del Castillo.

Hospital Universitario Son Espases, Palma.

**Introducción:** Las masas anexiales son un hallazgo frecuente en las consultas de ginecología. Se han desarrollado distintos algoritmos con el objetivo de predecir la naturaleza de estas masas. El más introducido en la práctica clínica es el algoritmo ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm) desarrollado en 2009, el cual realiza un cálculo de probabilidad con resultados de CA125, HE4 y estado menopáusico.

**Objetivos:** Revisión de resultados de peticiones con CA125 y HE4 en nuestro laboratorio entre enero de 2021 y enero de 2023 junto con el diagnóstico final de la masa para evaluar el valor predictivo positivo, negativo, sensibilidad y especificidad del algoritmo ROMA.

**Material y Métodos:** Se ha hecho una búsqueda en el software de laboratorio de peticiones que incluyan CA125 y HE4. Se ha calculado el porcentaje ROMA y se ha revisado el diagnóstico final de la paciente.

HE4 se analizó por Cobas e411, Roche diagnostics.

CA125 se analizó por Alinity i, Abbott diagnostics.

Se calculó mediante curva ROC para pre/post menopáusicas el valor predictivo positivo, negativo, sensibilidad y especificidad del algoritmo ROMA.

**Resultados:** Se realizaron 241 analíticas: 127 eran premenopáusicas (preM) y 114 postmenopáusicas (postM).

De las preM el 17.7 % (23) tuvo un ROMA sugestivo de neoplasia, siendo el diagnóstico final de cáncer para el 9.4% (12). La media de ROMA fue de 4.8 para las que no tenían cáncer vs 6.9 para las que sí, p: 0.220.

De las postM el 36.8% (42) de pacientes tuvo un ROMA con alto valor predictivo de neoplasia, siendo el diagnóstico final de cáncer para el 25.4% (29). La media de ROMA fue de 16.4 (9.4 – 30.9) para las que no tenían cáncer vs 48.7 (25.4 - 82) para las que sí, p: 0.000.

HE4, CA125 y ROMA no han sido estadísticamente significativos en la cohorte de preM, pero sí en la de postM.

**Conclusión:** En la cohorte de preM no se han obtenido resultados estadísticamente significativos ni para HE4, ni CA125 ni ROMA. Como limitación cabe señalar la baja incidencia de cáncer en este grupo.

En cambio, para las postM sí han sido estadísticamente significativas todas las variables (HE4, CA125 y ROMA), con mayor AUC para ROMA, destacando la mayor incidencia de cáncer en este grupo.

En concordancia con la bibliografía, ROMA aporta valor frente al uso de CA125 en postmenopáusicas, mientras que

		N			CURVA ROC			CUT OFF ESTABLECIDO			
		total	pos	neg	AUC	p	cutoff >=	SENS	ESP	VPP	VPN
PRE MENOPÁUSICAS	HE4	127	12	115	0,612	<b>0,204</b>	<b>70,50</b>	16,7%	90,4%	15,4%	91,2%
	CA125	127	12	115	0,474	<b>0,770</b>					
	ROMA	127	12	115	0,608	<b>0,219</b>	<b>11,000</b>	25,0%	82,6%	13,0%	91,3%
POST MENOPÁUSICAS	HE4	114	29	85	0,760	<b>0,000</b>	<b>140,00</b>	34,5%	89,4%	52,6%	80,0%
	CA125	114	29	85	0,783	<b>0,000</b>	<b>31,150</b>	72,4%	68,2%	43,8%	87,9%
	ROMA	114	29	85	0,803	<b>0,000</b>	<b>30,000</b>	69,0%	74,1%	47,6%	87,5%

(Comunicación 760)

en premenopáusicas el resultado en nuestra cohorte es de poca utilidad frente al uso de HE4 únicamente.

#### Bibliografía:

- Carreras-Dieguez N, Glickman A, Munmany M, Casanovas G, Agustí N, Díaz-Feijoo B, Saco A, Sánchez B, Gaba L, Angeles MA, Pahisa J, Fernández-Galán E, Torné A, Fusté P. Comparison of HE4, CA125, ROMA and CPH-I for Preoperative Assessment of Adnexal Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 17;12(1):226. doi: 10.3390/diagnostics12010226. PMID: 35054393; PMCID: PMC8774736.
- Ngu SF, Chai YK, Choi KM, Leung TW, Li J, Kwok GST, Chu MMY, Tse KY, Cheung VYT, Ngan HYS, Chan KKL. Diagnostic Performance of Risk of Malignancy Algorithm (ROMA), Risk of Malignancy Index (RMI) and Expert Ultrasound Assessment in a Pelvic Mass Classified as Inconclusive by International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) Simple Rules. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 5;14(3):810. doi: 10.3390/cancers14030810. PMID: 35159077; PMCID: PMC8833816.

## 761

### ESTIMACIÓN DE VALORES DE REFERENCIA BIOLÓGICOS DE LA PROTEÍNA EPIDIDIMAL HUMANA 4 (HE-4) EN HOMBRES

C. Rodríguez-Chacón, M. Jiménez Barragán, R. Galván Toribio, A. Barco Sánchez, A. León Justel.

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

**Introducción:** La proteína epididimal humana 4 (HE-4) pertenece a la familia de proteínas ácidas séricas nucleares de 4 enlaces disulfuro. Se descubrió por primera vez en la superficie del epitelio epididimario, aunque esta proteína también se expresa en múltiples tejidos como el tejido respiratorio y reproductivo. Además, la sobreexpresión de HE-4 promueve la migración y adhesión de las células, mientras que la supresión de HE-4 inhibe significativamente el crecimiento tumoral. Por un lado, se ha demostrado que la HE-4 sérica es un marcador para la detección de cáncer de ovario y endometrio. Por otro lado, un número cada vez mayor de estudios clínicos han demostrado que HE-4 tiene una gran capacidad diagnóstica del cáncer de pulmón. Debido a su amplio uso en el diagnóstico de cáncer de ovario, existen valores de referencia biológicos de esta proteína en mujeres, sin embargo, estos valores no se encuentran descritos en hombres.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es determinar los

valores de referencia biológicos de la proteína epididimal humana 4 (HE-4) en hombres.

**Material y método:** Se seleccionaron 540 hombres de entre 18 y 92 años del 1 de abril de 2022 al 1 de diciembre de 2022. Estos pacientes se dividieron en 4 grupos en función de la edad (Grupo 1: <44 años; Grupo 2: 44-57 años; Grupo 3: 58-68 años y Grupo 4: ≥69 años). Las concentraciones de HE-4 se determinaron mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Cobas 8000, Roche Diagnostics). Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban insuficiencia renal y/o antecedentes personales oncológicos. Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y el test no paramétrico U de Mann-Whitney, empleando el programa estadístico IBM SPSS Statistics v.25, considerando significación estadística para  $p \leq 0,05$ . La estimación de los valores de referencia se realizó según las recomendaciones de la IFCC, mediante la estimación no paramétrica de los fractiles 0,025 y 0,975.

**Resultados:** Tras realizar la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk concluimos que nuestros datos no se ajustan a la normalidad. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de HE-4 en los distintos grupos de edad ( $p < 0,05$ ). La mediana de concentración de HE-4 (expresada en pmol/L) fue de: 45,5; IQR 13,65 (Grupo 1); 54,95; IQR 21,80 (Grupo 2); 62,4; IQR 22,02 (Grupo 3); 79,35; IQR 34,50 (Grupo 4). Los valores de referencia de la proteína epididimal humana 4 (HE-4) calculados para cada uno de los grupos fueron: < 44 años (<70,8 pmol/L); 44-57 años (<93,9 pmol/L); 58-68 años (<119,0 pmol/L); ≥69 años (<152,0 pmol/L).

**Conclusión:** Estos resultados confirman que la edad del paciente es un factor a tener en cuenta en la valoración de la HE-4, al igual que ocurre en mujeres. La estimación de los valores de referencia en hombres permitirá un mejor uso de este parámetro en la valoración de distintos tipos de cáncer, entre los que se incluyen algunos tipos de cáncer de pulmón. Se pone de manifiesto la importancia del laboratorio clínico en la estimación de valores de referencia de biomarcadores que se utilizarán con fines diagnósticos o pronósticos en el paciente.

## 762

### ESTUDIO DE IL-6, CEA Y CA-125 EN DERRAMES PLEURALES DE ETIOLOGÍA NO FILIADA

C. De Paz Poves<sup>1</sup>, C. Barneo Caragol<sup>1</sup>, A.I. Cillero Sánchez<sup>2</sup>, L. Jiménez Mendiguchia<sup>3</sup>, C. Quirós Caso<sup>1</sup>, M. Moreno Rodríguez<sup>3</sup>, F.J. López González<sup>1</sup>, M.B. Prieto García<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; <sup>2</sup>Hospital Álvarez Buylla, Mieres; <sup>3</sup>Hospital Universitario San Agustín, Avilés.

**Introducción:** Los derrames pleurales (DP) se producen por múltiples causas, siendo éstas: cáncer (27%), insuficiencia cardiaca congestiva (21%), neumonía (19%), tuberculosis (9%), cirugía abdominal (4%), enfermedades pericárdicas (4%), y cirrosis (3%) (1).

El análisis citológico del líquido pleural (LP) es el método más común para establecer malignidad (2), pero su rentabilidad es limitada: si bien es cierto que la especificidad de los hallazgos citológicos es del 100%, solo el 60% de los derrames pleurales malignos (DPM) pueden diagnosticarse citológicamente (2). Así, cuando existe sospecha de malignidad, pero las pruebas bioquímicas, citológicas y microbiológicas no son suficientes para confirmarla, deben realizarse técnicas más invasivas como la biopsia pleural o la toracoscopia. Por tanto, el hallazgo de biomarcadores que palien las limitaciones de la citología y mejoren el diagnóstico del DPM reduciendo el uso de pruebas invasivas sería de gran interés clínico. En este contexto, hemos estudiado la posible utilidad de IL6, CEA y CA-125.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad clínica de la IL6, CEA y CA-125 en LP para identificar los DPM.

**Material y método:** El estudio incluyó 50 pacientes con DP de etiología no filiada, atendidos por el Servicio de Neumología de nuestro centro. Los LP, previo consentimiento informado, fueron extraídos mediante toracocentesis en tubo con heparina sódica sin gel, enviados al laboratorio, y centrifugados a 1500 rpm 5 minutos. Los sobrenadantes se separaron, alicuotaron y congelaron, para analizar posteriormente la IL6, CEA y CA-125 mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), en el analizador automático Cobas e801 (Roche).

El diagnóstico final fue facilitado por el Servicio de Neumología dividiéndose en dos grupos: derrame pleural benigno (DPB) y DPM. Los LP que finalmente fueron clasificados como trasudados por criterios bioquímicos fueron eliminados del estudio, obteniendo un tamaño muestral de 38 pacientes.

El análisis estadístico se realizó con el programa MedCalc (versión 12.5.0). El estudio de normalidad se llevó a cabo con el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de resultados implicó un análisis no paramétrico mediante test de Mann-Whitney.

**Resultados:** Los resultados obtenidos están descritos en la siguiente tabla:

		DPB	DPM
	<b>Nº pacientes</b>	22	16
	Hombres (%)	63,6	62,5
	Edad (años)	64,4	72,7
	Diagnósticos finales (%)	DPPC (27,3) DPPNC (13,6)	Adenoca. pulmonar (37,5) Mtx. Ca. Próstata (18,7)
<b>IL-6</b>	Mediana (pg/mL)	269976	185139
	Intervalo intercuartílico (pg/mL)	16008 -113654	7067,5-34019,5
	p-value	<b>0,1834</b>	
<b>CEA</b>	Mediana (ng/mL)	1,1	16,5
	Intervalo intercuartílico (ng/mL)	0,5-2,6	1,8-193
	p-value	<b>0,0011</b>	
<b>CA-125</b>	Mediana (U/mL)	312	981
	Intervalo intercuartílico (U/mL)	99,4-504	451-1920,5
	p-value	<b>0,0019</b>	

DPPC, Derrame pleural paraneumónico complicado; DPPNC, Derrame pleural paraneumónico no complicado.

**Conclusión:** El estudio muestra que existen diferencias significativas entre los DPB y DPM en los valores de CEA ( $p=0,0011$ ) y CA-125 ( $p=0,0019$ ). La combinación de estos marcadores junto con otros podría mejorar la discriminación entre DPM y DPB. Sería necesario realizar estudios con mayor tamaño muestral, incluyendo trasudados, para estimar un punto de corte que permita verificar esta utilidad clínica para los marcadores propuestos.

#### Bibliografía:

- Porcel JM, et al. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. Arch Bronconeumol. 2014 May; 50(5):161-5.
- Hooper C, et al. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010 Aug; 65 Suppl 2:ii4-17.

## 763

### ESTUDIO LONGITUDINAL DE MARCADORES TUMORALES, ANTIOXIDANTES Y DE ESTRÉS OXIDATIVO EN CÁNCER COLORRECTAL

D. Acevedo León, P. Sanz García, N. Estañ Capell, R. Aparisi Perea, C. Bañuls Morant, G. Sáez Tormo.

*Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.*

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte por cáncer en los países industrializados, según datos de Globocan 2020. La alteración del equilibrio oxidante/antioxidante crea estrés oxidativo (EO), que puede causar daño celular, participando en el inicio y progresión del CCR.

**Objetivo.** Estudiar la evolución de los marcadores tumorales y de EO en pacientes con CCR, basal y a 1, 6 y 12 meses del tratamiento. Además, analizar su asociación con estadio tumoral al diagnóstico y la sensibilidad de los diferentes marcadores en los pacientes con progresión/recidiva de la enfermedad.

**Material y métodos.** El estudio incluyó 80 pacientes y 60 controles. El tratamiento fue quirúrgico, excepto en 11 pacientes (13,8%), que recibieron tratamiento neoadyuvante; 37 pacientes (46,3%) recibieron quimioterapia poscirugía. Se determinaron los marcadores antioxidantes catalasa y glutatión reducido (GSH), los prooxidantes glutatión oxidado (GSSG) y ratio GSSG/GSH en suero, 8-oxo-7'-8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG) y F2-isoprostanos (F2- IsoPs) en orina y los marcadores tumorales CEA y CA 19.9. Los marcadores de EO se determinaron por espectrofotometría, excepto la 8-oxodG (HPLC-EC); CEA y CA 19.9 por electroquimioluminiscencia. Para analizar su asociación con los estadios tumorales TNM, éstos se transformaron en las variables cualitativas 0=localizado; 1=en progresión; 2=invasivo. Se realizó un ANOVA de un factor y la prueba de rango post hoc SNK para determinar las medias que diferían y curvas ROC para estudiar la sensibilidad de los marcadores en pacientes con progresión/recidiva de la enfermedad. Fue utilizado el programa SPSS 24.0.

**Resultados.** Los marcadores de EO presentaron una distribución normal, con diferencias significativas basales entre pacientes y controles y los pacientes entre ellos por estadios y en el evolutivo; tendieron a recuperarse progresivamente 12 meses después del tratamiento, con valores cercanos a los del grupo control. La sensibilidad

Marcadores	Controles	Pacientes									Sensibilidad (%) <sup>*</sup>
		Basal	1 mes	6 meses	12 meses	p	Estadio 0	Estadio 1	Estadio 2	p	
Catalasa (mU/mL)	214,3±3,85	146±3,42	172.0±61,1	192.0±67,5	200,3±60,2	<0.001	16,1±4,09	14,0±2,29	8,89±1,50	0,002	100
GSH (μmol/mL)	5,94±0,30	2,69±0,10	3,55±0,5	4,06±0,57	5,50±0,81	<0.001	2,52±0,53	2,32±0,36	1,86±0,03	0,045	66,6
GSSG (μmol/mL)	0,46±0,02	1,13±0,06	0,66±3,36	0,46±0,24	0,40±1,62	<0.001	1,06±0,33	1,03±0,20	1,68±0,57	0,002	83,3
GSH/GSSG (%)	8,16±0,59	50,8±2,83	18,0±7,98	11,3±1,70	7,20±2,35	<0.001	47,6±23,7	48,3±15,0	90,7±11,7	0,002	72,2
8-oxodG (nmol/mmol creatinina)	2,84±0,19	12,8±0,68	11,9±5,21	10,1±4,62	9,34±04,21	<0.001	12,2±3,30	12,0±2,35	19,3±2,19	0,001	94,4
F2- IsoPs (pg/mg creatinina)	18,5±0,58	109,8±6,6	129,5±54,8	206,2±80,0	119,1±54,6	<0.001	126,6±15,3	126,2±9,64	151,2±2,97	0,004	77,8
CEA (ng/mL)	2,46±0,02	7,29±1,3	2,06±1,18	2,58±1,70	2,31±1,46	0,001	6,65±8,25	7,47±5,97	14,0±4,44	0,380	44,4
CA 19.9 (UI/mL)	9,23±0,77	23,1±4,1	19,8±3,20	24,4±29,2	19,3±27,5	0,641	23,5±22,2	22,1±18,6	106,7±56,9	0,003	50,0

\* Pacientes con progresión/recidiva de la enfermedad (n=18). Datos expresados como media ± SD.

para detectar mala progresión de los marcadores de EO fue muy superior a la de los tumorales.

**Conclusiones:** Los marcadores de EO presentaron asociación con estadio tumoral y alta sensibilidad para detectar progresión/recidiva de la enfermedad, que sumado a la comodidad de la toma de muestras en el caso de 8-oxodG y F2-IsoPs pueden ser una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con CCR.

#### Bibliografía:

- OMS, Globocan 2020: colorectal cancer, 2020, disponible online: [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf).
- American Cancer Society (ACS), Etapas del cáncer colorrectal, 2018, disponible online [Etapas del cáncer colorrectal \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/es/etapas-del-cancer-colorrectal)
- D. Basak, The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC), *Cancers* 12 (11) (2020) 3336 <https://doi.org/10.3390/cancers12113336>.

764

### FALSOS POSITIVOS EN EL ÍNDICE ROMA. EXPERIENCIA EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

M.I. Díaz López<sup>1</sup>, S. Attaibi<sup>1</sup>, R. Cárdenas Gámez<sup>2</sup>, M.T. Orgaz Morales<sup>1</sup>, C. Nieto Sánchez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena;

<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** El índice ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), descrito por primera vez en 2008 por Moore y colaboradores, se usa para evaluar el riesgo de cáncer de ovario en mujeres que presentan masa pélvica. Se calcula mediante dos fórmulas, según se trate de mujeres pre- o postmenopáusicas, que utilizan el valor de los marcadores tumorales (MT) HE4 y Ca125. Ambos MT presentan falsos positivos (FP) ya que pueden elevarse en situaciones no tumorales: Ca125 se eleva en el pico

ovulatorio, menstruación, patologías pulmonares, patología ginecológica y en la gestación; y tanto Ca125 como HE4 se elevan en hepatopatías, derrames y en insuficiencia renal, siendo ésta causa de FP importantes en HE4.

**Objetivos:** Analizar las causas de FP en el índice ROMA en mujeres pre- y postmenopáusicas en nuestra área de salud.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo en el que se incluyeron mujeres pre- y postmenopáusicas a las que se solicitó el índice ROMA procedentes del Servicio de Ginecología de nuestro hospital. Se definió un índice de "alto riesgo" a partir de los puntos de corte 13,1% y 27,7% para pre- y postmenopáusicas, respectivamente, según los establecidos por Moore y colaboradores. No se analizaron las muestras de pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular (CKD-EPI)<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

La concentración de HE4 fue realizada en el Cobas 411 (Roche) y la de Ca125 en el Cobas e801 (Roche), ambas mediante electroquimioluminiscencia.

**Resultados:** Durante el período de estudio (Septiembre 2022 a Enero 2023), se solicitó el índice ROMA a 302 mujeres, de las cuales 164 (54,3%) fueron premenopáusicas (edad media: 40, DE: 11 años) y 138 (45,7%) postmenopáusicas (edad media: 61, DE: 12 años). De las mujeres premenopáusicas, 43 (26,2%) presentaron un índice ROMA de "alto riesgo" y de éstas, 5 (11,6%) presentaron diagnóstico de cáncer de ovario. Del grupo de postmenopáusicas, 13 (9,4%) presentaron un índice de "alto riesgo" y de éstas, 8 (61,5%) presentaron cáncer de ovario.

Respecto las 38 (88,4%) pre- y las 5 (38,5%) postmenopáusicas que presentaron elevación del índice ROMA en ausencia de cáncer de ovario, las causas de FP se recogen en la **Tabla 1**:

Tabla 1. Causas de FP en el índice ROMA				
FP	Premenopáusicas (N=38)	Frecuencia relativa premenopáusicas (%)	Postmenopáusicas (N=5)	Frecuencia relativa postmenopáusicas (%)
Quiste(s) ovárico(s)	11	28,9	0	0
Causa inespecífica	5	13,1	5	100
Endometriosis con/sin endometrioma	9	23,7	0	0
Hipermenorrea	3	7,9	0	0
Mioma(s)	3	7,9	0	0
Otras neoplasias*	3	7,9	0	0
Enfermedad inflamatoria pélvica	2	5,3	0	0
Portadora de variante patogénica en <i>BRCA1</i> o <i>RAD51D</i>	2	5,3	0	0

\* Tumor neuroendocrino, tumor de origen desconocido y tricoblastoma

**Conclusión:** Los resultados de este estudio muestran que las causas de FP en el índice ROMA entre pre- y postmenopáusicas son diferentes. Mientras premenopáusicas presentan una elevada prevalencia de la patología ginecológica no maligna como causa de FP del índice ROMA, en postmenopáusicas, solo hemos encontrado FP por causa inespecífica. Los datos obtenidos concuerdan en parte con la bibliografía, donde los principales FP son endometriomas (35%) y quistes (20%).

#### Bibliografía:

- Moore RG. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, 2009;112:40-6.
- Lycke M. Increased Diagnostic Accuracy of Adnexal Tumors with A Combination of Established Algorithms and Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, 2020;9(2):299.
- Kim B. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2019;33:e22624.

765

### IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE CARDIOMIOPATÍA EN PACIENTES CON MUTACIONES EN LOS GENES BRCA 1/2 Y CÁNCER DE MAMA TRATADO CON ANTRACICLINAS

L. Caja Guayerbas, M. Menacho Román, A. Cortés Salgado, J.J. Serrano Domingo, J.M. Del Rey Sánchez, I. Arribas Gómez.

*Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

**Introducción:** El cáncer de mama es un problema sanitario de primer orden debido a su alta incidencia, prevalencia y mortalidad. En torno a un 10% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama son portadoras de una mutación germinal en los genes supresores de tumores BRCA1/2 (gBRCA1/2).

Las antraciclinas son agentes intercalantes que se unen a la doble hélice de ADN interfiriendo en la replicación, transcripción y reparación del mismo. La unión a Top2 $\alpha$  presente en células proliferativas produce el efecto anticancerígeno. La unión a Top2 $\beta$  presente en células quiescentes como los cardiomiocitos conduce a un cambio conformacional que produce una acumulación de errores de ADN, siendo la cardiomiopatía uno de los efectos secundarios más graves del tratamiento con antraciclinas.

Se han identificado marcadores séricos del remodelado miocárdico que podrían identificar pacientes en los que se esté produciendo un deterioro de la función cardíaca en estadios precoces. Son los siguientes:

- SLT-2:** parámetro inducido por estímulos proinflamatorios e involucrado en la función de las células T colaboradoras.
- Galectina-3:** lectina importante en la regulación de la inflamación, la inmunidad y el cáncer.
- GDF-15:** marcador asociado a inflamación, hipoxia, lesión y reparación tisular.

**Objetivos:** Determinar SLT-2, Galectina-3 y GDF-15 en pacientes en tratamiento con antraciclinas portadoras y no portadoras de mutaciones en gBRCA1/2 para establecer si dicha mutación es un factor de riesgo para el desarrollo de cardiomiopatía.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio pacientes con ecocardiograma conservado previo tratamiento. Al año de seguimiento se realizaron las determinaciones, analizándose 137 muestras (34 casos y 103 controles). Las técnicas analíticas empleadas fueron:

- SLT-2: enzimoimmunoanálisis de adsorción (ThermoFischer Scientific).
- Galectina-3: inmunoanálisis quimioluminiscente de partículas en Alinity i (Abbott).
- GDF-15: inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia en Cobas (Roche).

El tratamiento de datos se realizó con los programas estadísticos R y RStudio.

**Resultados:** Se evaluó la normalidad de la distribución con el test estadístico Kolmogorov-Smirnov obteniéndose una  $p < 0,05$  (distribución no normal) en SLT-2 y GDF-15.

Tabla 1. Estudio de contraste de hipótesis

	Casos	Controles	p-valor	
			t-student	U de mann-Whitney
Galectina-3 (ng/mL) Media ± SD	12,70 ± 2,97	12,96 ± 4,06	0,73	-
SLT-2 (pg/mL) Mediana (p25 - p75)	2617 (2172 - 3291)	2659 (1983 - 3336)	-	0,90
GDF-15 (pg/mL) Mediana (p25 - p75)	787 (656 - 1004)	875 (707 - 1155)	-	0,07

Tabla 2. Estudio de curvas ROC

	Punto de corte	AUC
Galectina-3	> 10,80	0,51
SLT-2	> 2083,40	0,50
GDF-15	≤ 708,60	0,60

**Conclusiones:** Las diferencias entre el grupo control vs casos no resultan estadísticamente significativas en ninguno de los 3 parámetros a estudio al ser el p-valor >0,05. Además, la capacidad discriminativa de los tests resulta ser mala con AUC próximas a 0,50 destacando el punto de corte de GDF-15 (≤ 708,60 pg/mL) el cual se esperaría ver aumentado en los casos.

No podemos establecer que la mutación en gBRCA1/2 suponga un factor de riesgo para el desarrollo de cardiomiopatía en pacientes en tratamiento con antraciclinas, pero se recomienda continuar el seguimiento para valorar el efecto de la duración del tratamiento.

#### Bibliografía:

- Vejpongsa and Yeh. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Journal of the American College of Cardiology. Vol. 64, NO.9 (2014).
- Barac A., Cardiac function in BRCA1/2 mutation carriers with history of breast cancer treated with anthracyclines. Breast Cancer Res Treat. DOI 10.1007/s10549-016-3678-2.

766

## IMPORTANCIA DEL INFORME DE LABORATORIO DE MARCADORES TUMORALES COMO EL CA 125 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

D.J. Nava Cedefo, I. Mateos Jaime, N.F. Pascual Gómez, M.D.P. Sanz Martín, C. Nuñez De Arenas Liberos, M.Á. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** El Ca 125 es un marcador tumoral inespecífico debido a que es sintetizado por células neoplásicas y por células normales como las derivadas de epitelios müllerianos (trompas de Falopio, endocervix, fondo vaginal) y del mesotelio (pleura, pericardio y peritoneo). Es el marcador de elección en el cáncer seropapilar de ovario, pero también presenta incremento en otras neoplasias como el adenocarcinoma de pulmón o metástasis en los mesotelios. Estas neoplasias se pueden complicar en ocasiones con derrames. A veces para el clínico es un reto

saber si el origen del derrame es maligno u obedece a otras causas como la insuficiencia cardiaca y dificulta más su interpretación, que una de las principales causas de falsos positivos del Ca 125 son los derrames serosos.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de que se informen los marcadores tumorales (MT) según protocolo del laboratorio, el cual toma en cuenta valores de referencia o cut-off dependiendo de la presencia de derrames serosos.

**Material y Métodos:** Se realizó una exportación del sistema informático (SIL-Modulab Werfen®) desde el 1 de Enero del año 2013 al 1 de Enero del año 2023. Se incluyen todas las determinaciones realizadas que contengan Ca 125 y NT-proBNP.

**Resultados:** De las 2231 determinaciones realizadas, en 1446 pacientes, 556 (38.45%) presentaban niveles elevados de Ca 125 (> a 35 U/ml) y de NT-proBNP (> a 130 pg/ml).

De estos, 535 pacientes presentaban valores de Ca 125 <600 U/ml (96.2%) según el protocolo de informe de MT del laboratorio, se informarían como: pueden encontrarse elevaciones del Ca 125, en ausencia de neoplasias, en derrames serosos en el contexto de IC descompensada. Se recomienda valorar este marcador asociado al NT-proBNP, posterior a la resolución del proceso agudo, con un mínimo de 4 semanas.

De las pacientes analizados 21 (3.8%), presentaban niveles de Ca 125 > a 600 U/ml. Este es el cut-off establecido por el protocolo del laboratorio en pacientes con derrames pleurales, los cuales serían informados como: probables procesos neoplásicos con un 98% de probabilidad a pesar de la presencia de derrames serosos. Se recomiendan realizar pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico y repetir marcador a las 4 semanas para observar evolución.

De estos sólo 5 pacientes no presentaron neoplasia (23%) y los valores de Ca 125 estaban alrededor de 600U/ml. Si se elevaba el cut-off a 900U/ml debido a la posibilidad de progresión a ascitis y anasarca, eran 14 pacientes, de los cuales 100% presentó procesos neoplásicos.

**Conclusiones:** Los puntos de corte óptimos de MT para el diagnóstico de neoplasias deben tener una alta especificidad para que las enfermedades benignas no los superen y así reducir el número de falsos positivos. En el contexto de pacientes con derrames se podría elevar el cut-off a 900U/ml para aumentar la especificidad o ampliar otros MT para aumentar la sensibilidad. Se destaca el papel del profesional del laboratorio en la interpretación analítica.

#### Bibliografía:

- Blázquez, María Jesús Gaspar, et al. "Recomendaciones para la optimización del uso de marcadores tumorales de utilización frecuente. Recomendación (2018)." *Revista del laboratorio clínico* 12.1 (2019): 38-52.
- Molina, Rafael. "Marcadores tumorales: mitos, leyendas y realidades." *Actualizaciones en bioquímica clínica*. 2015.
- Trapé, Jaume, Rafael Molina, and Francesc Sant. "Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions." *Tumor biology* 25.5-6 (2004): 276-281.
- Camacho, José Diego Santotoribio, and Paula Batalha Caetano. "Marcadores Tumorales en líquidos biológicos"

767

### ÍNDICE ANDROGÉNICO LIBRE COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE RESPUESTA A LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL CON MICROESFERAS LIBERADORAS DE DOXORRUBICINA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

S. Acosta López, M.C. Martín Fernández De Basoa, D. Díaz Bethencourt, M.T. Concepción Masip, D. Calero Camacho.

*Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** El carcinoma hepatocelular (HCC) muestra un predominio masculino. Se ha demostrado que la testosterona evita la apoptosis y la senescencia en células tratadas con doxorubicina. Teniendo esto en cuenta, se puede plantear la hipótesis de que la testosterona puede estar relacionada con una peor respuesta a la quimioembolización transarterial con microesferas liberadoras de doxorubicina (DEB-TACE) en el HCC.

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio es analizar el efecto de los niveles de testosterona total y de índice androgénico libre (IAL) en la respuesta a DEB-TACE de pacientes con HCC.

**Material y método:** Se incluyeron pacientes con HCC con cualquier indicación de DEB-TACE. La testosterona total se midió mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia en un Alinity i y el IAL se calculó utilizando la fórmula de Vermeulen et al (1999). Estas determinaciones se realizaron el mismo día del DEB-TACE. Todas las quimioembolizaciones fueron realizadas por un solo radiólogo y utilizando el mismo tipo de partículas de doxorubicina. La respuesta al tratamiento se midió después de un mes con una tomografía computarizada con contraste multifásico. Se utilizaron criterios RECIST modificados (mRECIST) para evaluar la respuesta a DEB-TACE en cada paciente. Se realizaron pruebas estadísticas paramétricas, utilizando un umbral de  $p = 0,05$  para la significación estadística.

**Resultados:** Se incluyeron 41 DEB-TACE realizados a 22 pacientes (3 mujeres; edad media: 70,4 [DE = 9,6]) con una media de 2 DEB-TACE por paciente (rango: 1-5). El nivel medio de testosterona total antes de DEB-TACE fue de 4,7 ng/ml (DE = 2,6) y el de IAL fue de 26,2 (DE = 13,8). Se logró respuesta total en 12 DEB-TACE (29,3%) y respuesta parcial en 13 (31,7%). Se consideró enfermedad estable después de 13 procedimientos (31,7%) y se encontró progresión en 3 casos (7,3%). No se identificaron diferencias significativas en los niveles de testosterona total entre los grupos con respuesta (ANOVA;  $p = 0,542$ ). Sin embargo, se identificaron niveles más altos de IAL en el grupo con progresión en comparación con los demás (ANOVA;  $p = 0,029$ ). La prueba post-hoc de Bonferroni mostró que la principal diferencia estaba entre los grupos con enfermedad progresiva y estable (45,6 frente a 20,6;  $p = 0,025$ ). Además, a pesar del escaso número de casos, un análisis de regresión logística binaria mostró que los niveles más altos de IAL se asociaron con un ligero aumento en el riesgo de progresión después de un DEB-TACE (OR = 1,142; IC 95% [1,008-1,293];  $p = 0,037$ ).

**Conclusión:** Los pacientes con niveles más altos de IAL antes de la realización de un DEB-TACE tienen mayor riesgo de progresión en el mes siguiente al procedimiento.

#### Bibliografía:

- El Mahdy Korah T. et al. Relation between sex hormones and hepatocellular carcinoma. *Andrologia*.

2016 Nov;48(9):948–55.

- Lin M-C. et al. The influence of high serum testosterone levels on the long-term prognosis in male patients undergoing hepatectomy for early stage hepatocellular carcinoma without vascular invasion. *World J Surg*. 2007 Jul;31(7):1469–73.
- Solbach P. et al. Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2015 Dec 20;15(1):60.

768

### LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR CAMBIA SU PERFIL DE EXPRESIÓN GENÉTICA SEGÚN EL GRADO HISTOLÓGICO

S. Acosta López, M.C. Martín Fernández De Basoa, D. Díaz Bethencourt, M.T. Concepción Masip, D. Calero Camacho.

*Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** El papel de la expresión del receptor de andrógenos (AR) y su actividad en el pronóstico del carcinoma hepatocelular (HCC) sigue sin ser concluyente. La actividad AR se basa en la expresión de genes de respuesta a andrógenos (ARG).

La expresión de ARGs puede variar entre tejido normal y tumoral y esta variación también puede estar presente en diferentes grados histológicos tumorales por lo que puede tener implicaciones pronósticas.

**Objetivo:** Analizar la variación en el perfil de expresión genética de ARGs en pacientes con HCC y evaluar su significado pronóstico.

**Material y método:** Se incluyeron en el estudio 337 pacientes de la base de datos TCGA (107 mujeres; edad media 59,42 años [SD=13,0]). Solo se incluyeron los pacientes cuyas muestras de tumor tenían al menos datos de RNAseq disponibles. Para inferir la actividad de los AR, se incluyeron en la base de datos los perfiles de expresión de ARGs previamente validados. La activación de la vía AR fue determinada por AR-Score-21 (21 ARG; Hieronymus et al., 2006) y AR-Score-13 (13 ARG; Bolton et al, 2007) que se calcularon en función de la expresión de los ARG seleccionados. Se analizó la variación del perfil de expresión genética entre grados histológicos para cada AR-Score. Aquellos genes cuya expresión fue significativamente diferente entre los grados histológicos se usaron para calcular dos nuevos AR-Scores. Se realizaron análisis de supervivencia utilizando la prueba Log-Rank y las curvas de Kaplan-Meier para probar el valor pronóstico de estos nuevos AR-Scores. Se utilizaron pruebas no paramétricas para comparar grupos. Se consideró significancia estadística cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Por un lado, no se identificó diferencia en la media de AR-Score-21 entre grados histológicos ( $p=0,609$ ), pero sí se identificó un perfil de expresión genética diferente en 6 de sus 21 genes. Por otro lado, se identificó diferencia en la media de AR-Score-13 entre los grados histológicos ( $p=0,032$ ). Se identificó un perfil diferente de expresión genética en 7 de los 13 genes.

Sobre la base de estas diferencias, se calcularon otros

dos AR-Scores (AR-Score-6 [6 ARG] y AR-Score-7 [7 ARG]). Estas puntuaciones muestran el aumento relativo de genes regulados al alza en HCC de alto grado en relación con aquellos que están regulados a la baja.

En el análisis de supervivencia, los pacientes con AR-Score-6 bajo o alto no presentaron diferencias significativas en la mediana de SG (58,9 vs. 83,2 meses;  $p=0,153$ ). Sin embargo, los pacientes con AR-Score-7 alto presentaron un peor pronóstico significativo en términos de SG (49,0 vs. 80,7 meses;  $p=0,003$ ). Curiosamente, los pacientes con AR-Score-7 alto mostraron más mutaciones impulsoras en TP53 y se asoció con una enfermedad más avanzada.

**Conclusión:** La expresión de ARG varía en el HCC en relación con el grado histológico. Esto puede explicar por qué estudios previos no han encontrado un valor pronóstico de AR-Scores. Una nueva escala, basada en la expresión de 7 ARG validados y cuya expresión varía según el grado histológico, puede ser una herramienta valiosa para la clasificación pronóstica.

#### Bibliografía:

- Zhang, H. et al. Significance and mechanism of androgen receptor overexpression and androgen receptor/mechanistic target of rapamycin cross-talk in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 67(2018), 2271–2286.
- Ohnishi, S. et al. Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and in the surrounding noncancerous liver tissue. *Hepatology* 6(1986), 440–443.
- Jiang, X. et al. Involvement of androgen receptor and glucose-regulated protein 78 kDa in human hepatocarcinogenesis. *Exp. Cell Res.* 323 (2014), 326–336.

769

## LAS CÉLULAS DE ALTA FLUORESCENCIA, UN VALOR AÑADIDO EN EL ESTUDIO DEL LÍQUIDO PLEURAL

M. Pallarés Borràs, A. Sánchez García, M. Núñez Gárate, N. Ramos González, D. Visiedo Badal, P. Salas Gómez Pablos.

CATLAB, Viladecavalls.

**Introducción:** El estudio del líquido pleural (LP) en el laboratorio clínico proporciona información muy valiosa en la orientación y diagnóstico de derrames pleurales. En nuestro laboratorio, el estudio de la celularidad del LP está automatizado y sólo cuando el recuento celular total  $\geq 0,250 \times 10^3/\mu\text{L}$ , se realiza citocentrífuga, tinción de May-Grünwald-Giemsa y posterior observación y recuento diferencial en el microscopio óptico. Se informa la diferenciación celular como mononucleadas (linfocitos/monocitos), polimorfonucleadas (neutrófilos/eosinófilos), y otras donde se incluyen células mesoteliales, macrófagos, células plasmáticas o células atípicas.

Otra magnitud que nos proporciona información son las células de alta fluorescencia (HF), que corresponden a células de mayor complejidad como son los macrófagos y células mesoteliales, así como células atípicas.

#### Objetivos:

- Comprobar la utilidad de las HF en la orientación diagnóstica por parte del laboratorio de derrames pleurales malignos.

- Establecer un punto de corte de HF en porcentaje (%) y valor absoluto (#), para mejorar la orientación diagnóstica del LP, correlacionando los resultados de laboratorio con anatomía patológica (AP).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional de todos los LP desde enero hasta octubre de 2022, analizados en los laboratorios de urgencias de dos centros hospitalarios.

Se revisaron los resultados del laboratorio: células nucleadas, eritrocitos y HF (Sysmex XN-1000™); recuento diferencial y descripción celular (microscopio óptico) y magnitudes bioquímicas (cobas 6000 Roche Diagnostics®), así como el comentario por parte del laboratorio “se recomienda estudio por anatomía patológica”. Se tomaron como valor de referencia de malignidad los resultados de AP.

**Resultados:** Se revisaron un total de 282 LP y se descartaron 72 por no tener AP. De las 210 muestras estudiadas, 34 resultaron positivas para malignidad en AP. De estas muestras, el laboratorio describió y recomendó el estudio por AP a 21. Por tanto, se consiguió una sensibilidad del 62% en la detección de derrames pleurales malignos.

De las 13 muestras en las que no se recomendó estudio por AP, se revisaron los resultados de HF y se decidió establecer como punto de corte  $\geq 10\%$  y  $\geq 0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ . De estas, 5 superaban el punto de corte tanto en % como #, 2 superaban en # y 1 en %. Por tanto, con este nuevo criterio se podrían haber revisado con más profundidad 8 muestras.

Con el punto de corte establecido, el VPP de las HF en % y # para detectar malignidad en LP fue de 27,5% y 30,6% respectivamente, cuando sólo por criterio de recuento celular el VPP era de 17,6%.

**Conclusiones:** El VPP demostró que las HF son útiles como valor añadido, por lo que se decidió incorporar como acción de mejora el punto de corte: HF  $\geq 10\%$  y/o  $\geq 0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ , realizando, en aquellos LP que cumplan alguno de estos criterios, dos citocentrífugas a distintos volúmenes y una revisión microscópica doble para descartar la presencia de células atípicas.

Teniendo en cuenta que es imposible llegar a tener la misma sensibilidad que AP para detectar malignidad, incluir el criterio de células de HF ha demostrado ayudar a orientar correctamente el origen etiológico del LP desde el laboratorio.

#### Bibliografía:

- Wong-Arteta J, Merino A, Torrente S, Banales JM, Bujanda L. High fluorescence cell count in ascitic body fluids for carcinomatosis screening. *Clin Chem Lab Med.* 2018 Oct 25;56(11):272-274. doi: 10.1515/cclm-2018-0359. PMID: 29750645.
- Wong-Arteta J, Gil-Rodríguez E, Cabezon-Vicente R, Bereciartua-Urbieta E, Bujanda L. High fluorescence cell count in pleural fluids for malignant effusion screening. *Clin Chim Acta.* 2019 Dec;499:115-117. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.008. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518560.



770

**ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA TUMORAL A PARTIR DE UN LÍQUIDO ASCÍTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

C. Tapia Artilles, J. Paco Ferreira, T. Hernández Lemes, N. Andrés Miguel, E. Juárez López, Á. Cabrera Argany, M. Kassih Ibrahim, T. Dorta Ramos.

*Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.*

**Introducción:** Los marcadores tumorales son moléculas de características muy variables producidas por el tumor o por el propio organismo como consecuencia de la presencia de una masa tumoral. Se detectan en suero u otro líquido biológico aportando información en distintas fases de la enfermedad: detección precoz, diagnóstico, control del tamaño tumoral, recidivas y respuesta al tratamiento.

La ascitis se define como la presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal. Para la detección de ascitis maligna o carcinomatosis peritoneal se determinan diferentes marcadores tumorales como antígeno carcinoembrionario (CEA), alfafetoproteína (AFP), CA19.9 y CA125 en líquido ascítico y en suero.

**Exposición del caso:** Mujer de 58 años acude al Servicio de Urgencias por un cuadro progresivo de distensión abdominal de tres meses de evolución. Entre sus antecedentes destacan hábito enólico y Síndrome de Gilbert. Analítica inicial sin alteraciones significativas. La muestra de líquido ascítico, de aspecto amarillento y viscoso, presenta los siguientes resultados:

Magnitud	Resultado
Glucosa	79.0 mg/dL
Proteínas totales	8.0 g/dL
LDH	473.0 U/L
Albúmina	4.2 g/dL

El gradiente albúmina suero-líquido <1.1 g/dL descarta la presencia de hipertensión portal. En el examen microscópico se contabilizan 44 leucocitos/ $\mu$ L. Además, se observa elevada degradación celular y presencia de células de origen desconocido. Desde nuestro laboratorio se amplía el estudio determinando AFP, CEA, CA19.9 y CA125 en líquido ascítico y suero, obteniendo los siguientes resultados:

Líquido ascítico:

Magnitud	Resultado
AFP	1.98 ng/mL
CEA	4258.20 ng/mL
CA19.9	102561.00 U/mL
CA125	315 U/mL

Suero:

Magnitud	Resultado	Rangos de normalidad
AFP	3.3 ng/mL	0.0-10.0 ng/mL
CEA	6.3 ng/mL	0.0-5.0 ng/mL
CA19.9	34461.1 U/mL	0.0-37.0 U/mL
CA125	102 U/mL	0.0-35.0 U/mL

El cociente CEA ascítico/suero 675.90 (punto de corte 0.825) confirma ascitis maligna. En el informe del laboratorio se incluye un comentario recomendando la realización de un examen anatomopatológico y se comunican los hallazgos al médico responsable.

El estudio del líquido ascítico realizado posteriormente por el Servicio de Anatomía Patológica resulta negativo para malignidad.

En la ecografía abdominal se objetiva tumoración mucinosa en el ovario izquierdo (28 cm) que desplaza al resto de órganos. Se interviene quirúrgicamente a la paciente y actualmente se encuentra en seguimiento por parte del Servicio de Ginecología Oncológica por neoplasia maligna de ovario.

**Discusión:** El laboratorio tiene un papel fundamental en este caso. En primer lugar, descartando un origen alcohólico y recomendando estudio anatomopatológico, todo ello con un rápido tiempo de respuesta y a muy bajo coste. En segundo lugar, ampliando el estudio determinando marcadores tumorales en líquido ascítico y suero, obteniendo niveles que sugieren un proceso neoplásico. Además el examen realizado por el Servicio de Anatomía Patológica resultó negativo para malignidad por lo que si no se hubieran hecho otras pruebas complementarias (técnicas de imagen o bioquímicas) es probable que el diagnóstico se hubiese demorado.

771

**RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES CON VARIANTE PATOGENICA EN BRCA**

J. Paco Ferreira<sup>1</sup>, M.D.L.H.M. De La Hoya Mantecón<sup>2</sup>, A.M. Sánchez De Abajo<sup>1</sup>, M. Kassih Ibrahim<sup>1</sup>, T. Hernández Lemes<sup>1</sup>, N. Andrés Miguel<sup>1</sup>, C. Tapia Artilles<sup>1</sup>, H.M. Cabrera Valido<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria; <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada en mujeres de todo el mundo, siendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres españolas. Un 5-10% de estos cánceres se debe al Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (SCMOH), patología derivada de la presencia de una variante patogénica en *BRCA1* o *BRCA2*. En estas pacientes se aplican diferentes medidas preventivas de riesgo: quirúrgicas, farmacológicas, de seguimiento y de estilo de vida.

**Objetivo:** Verificar si la actividad física en pacientes con SCMOH retrasa el diagnóstico de cáncer de mama.

**Material y Método:** Estudio retrospectivo observacional con un tamaño muestral de 60 pacientes con variante patogénica en *BRCA1* o *BRCA2*, con cáncer de mama en su historial y que tengan recogida la actividad física en su historia clínica electrónica.

El estudio estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics versión 23.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Se realizó un análisis descriptivo de los datos proporcionando información como la media y mediana. Para el estudio inferencial de las muestras se utilizó la prueba U de Mann Whitney. Los valores de  $p \leq 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

**Resultados:** En el subconjunto de la muestra sedentaria

se obtuvo una edad media de diagnóstico de cáncer de mama de 39,65 años con un intervalo de confianza al 95% entre 36,30 y 42,99. Por otro lado, en la población activa se observó una media de edad al diagnóstico de cáncer de mama de 42,69 con un intervalo de confianza al 95% entre 39,27 y 46,11. En ambos grupos se obtuvo una mediana igual a 40 años.

Mediante la realización de una tabla de contingencia estudiamos la fuerza de asociación entre la actividad física y el diagnóstico de cáncer de mama inferior o igual a los 35 años. En pacientes que realizaban actividad física se observó un riesgo relativo de 0,389 con intervalo de confianza (95%) entre 0,139 y 1,085. En mujeres sedentarias se obtuvo un riesgo relativo de 1,336 con intervalo de confianza (95%) entre 0,991 y 1,802.

Al realizar la prueba no paramétrica para muestras independientes, U de Mann Whitney, se obtuvo un valor p igual a 0,296.

**Conclusión:** Tras el estudio de la fuerza de asociación entre la actividad física y el diagnóstico de cáncer de mama inferior o igual a los 35 años, se observa un resultado no concluyente debido a que tanto en el grupo de pacientes activas como en el de sedentarias tienen un riesgo relativo con un intervalo de confianza en donde se incluye el valor uno. De esta forma, futuros estudios con un tamaño muestral más representativo de la población podrían proporcionar unos resultados que verifiquen o no, si la actividad física tiene un efecto protector en mujeres con variantes patogénicas en *BRCA*, retrasando la edad de diagnóstico de cáncer de mama.

#### Bibliografía:

1. Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Dukatz R, Lammert J, Ullrich M, Engel C, et al. Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Dec 1;296(6):1135–44.
2. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collée JM, Verhoef S, Vasen HFA, et al. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Feb;120(1):235–44.

772

## UNIÓN DE ALFA-FETOPROTEÍNA A CONCANAVALINA A COMO MÉTODO DISCRIMINATORIO ENTRE TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES Y ENFERMEDADES HEPÁTICAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Guillén Navarro<sup>1</sup>, J. Gorrín Ramos<sup>2</sup>, E. Tejedor Hernández<sup>2</sup>, E. Grajea González<sup>2</sup>, E. Escuder Azuara<sup>1</sup>, R. Randolfé Ricart<sup>1</sup>, P. Noe Quiroz<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Parc de Salut Mar (PSMAR), Barcelona; <sup>2</sup>Laboratori de Referència de Catalunya (LRC), Barcelona.

**Introducción:** La Alfa-Fetoproteína (AFP) es un antígeno fetal producido por tejido hepático fetal, el saco vitelino y ciertas células del tracto gastrointestinal que disminuye progresivamente después del nacimiento. Su concentración se encuentra elevada en pacientes con hepatocarcinomas y algunos tumores de células germinales, por lo que se utiliza para su diagnóstico y monitorización.

La concanavalina A (ConA) es una lectina que permite la separación de variantes moleculares de AFP según su

fracción de carbohidratos. La AFP del saco vitelino tiene una N-acetilglucosamina adicional unida a la B-manosa que bloquea el sitio de unión de ConA en AFP. Por tanto, la fracción de AFP no unida a ConA es mayor que en la AFP hepática, permitiendo diferenciar las elevaciones de AFP por actividad de un tumor de células germinales de las producidas por daño hepático.

**Exposición del caso:** Varón de 28 años, sin alergias conocidas, fumador activo sin otros antecedentes de interés es derivado a Oncología desde Atención Primaria con sospecha de tumor testicular confirmado por ecografía, por lo que se indica orquiectomía. Posteriormente, Anatomía Patológica establece el diagnóstico de neoplasia germinal mixta: carcinoma embrionario (90%) y tumor del saco vitelino de tipo postpuberal (10%) de alto riesgo (invasión linfo-vascular presente).

Marcadores tumorales pre-orquiectomía: LDH: 185 U/L; BHCG: 1,29 UI/L; AFP: 8,0 ng/mL.

Marcadores tumorales post-orquiectomía (cuatro días post-intervención): LDH: 163 U/L; BHCG 1,54 UI/L; AFP: 16,5 ng/mL.

Marcadores tumorales post-orquiectomía (ocho días post-intervención): LDH: 177 U/L; BHCG 2,40 UI/L; AFP: 27,4 ng/mL.

Al no haber negativización de los marcadores tumorales se indica tratamiento adyuvante con quimioterapia según esquema BEP (Etopósido, Cisplatino, Bleomicina) en 3 ciclos, realizando determinaciones de marcadores tumorales el primer día de cada ciclo.

Se decide hacer la prueba de la ConA, que consiste en la precipitación con polietilenglicol (PEG 4000 al 45%) para precipitar la AFP unida a ConA. Tras la precipitación, se incuban 0,5 mL de muestra con 1 mL de ConA al 20% durante toda la noche a 4°C con agitación. El ratio unido se calcula como el siguiente porcentaje:

$\%AFP \text{ no unida a ConA} = \frac{AFP \text{ tras PEG e incubación}}{AFP \text{ en suero antes de precipitación}} \times 100$

Valores de AFP no unida a ConA iguales o menores del 15% sugieren una AFP de origen hepático, mientras que valores mayores sugieren un origen germinal. En este caso es del 30,9%, señalando origen germinal.

Marcadores tumorales tras primer ciclo BEP: LDH: 169 U/L; BHCG <0,100 UI/L; AFP 5,7 ng/mL. Se alcanza negativización completa, por lo que, tras completar los 3 ciclos de BEP, el paciente mantendrá un seguimiento mediante controles bioquímicos estrechos.

**Discusión:** El test de la ConA es una prueba rápida, sencilla y económica que, como ejemplifica este caso, puede aportar información muy valiosa al permitir diferenciar las elevaciones de AFP por actividad de un tumor de células germinales (por progresión, recurrencia o presencia residual) de las producidas por hepatocarcinomas o por daño hepático secundario a otros procesos benignos como la quimioterapia, otros fármacos como los anestésicos o antiepilépticos, infecciones víricas o alcoholismo.

#### Bibliografía:

- Mora, J., Garrido, A., Antonijuan, A., Martínez, S., & González-Sastre, F. (2007). Applicability of  $\alpha$ -fetoprotein-concanavalin A (AFP-ConA) binding to discriminate between germinal or hepatic origin of AFP in germ cell tumour patients during chemotherapy or follow-up. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 45(7).
- Vidal L, Casado E, Pallarés MC, Mora J, López López J.J. Tumor pulmonar productor de alfafetoproteína: a propósito de dos casos. *Rev Oncol* 2003; 5 (2):113-4.

773

**URACILEMIA HPLC Y GEN DPYD: RESULTADOS INICIALES**

B.A. Lavín Gomez, P. Martín Audera, A.R. Guerra Ruiz, S. Torres Robledillo, M.E. Onecha De La Fuente, A. Ibañez Adan, M.T. García Unzueta, N.H. Cahuana Santamaria.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción:** En pacientes candidatos a tratamientos quimioterápicos con dihidropirimidinas, se recomienda desde 2020 por la Agencia Europea del Medicamento y la AEMPS, determinar tanto el genotipo como el fenotipo de la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

En nuestro laboratorio, se puso a punto la determinación la uracilemia por HPLC-UV, y se envió a un laboratorio externo para comprobar la concordancia de ambos métodos mediante LCMS. De manera simultánea, se analizaron genéticamente las posibles variantes del gen DPYD.

**Objetivos:** Valorar las discordancias obtenidas entre los niveles de uracilemia por HPLC-UV, espectrofotometría de masas, y genotipado de los pacientes candidatos a tratamientos quimioterápicos con dihidropirimidinas.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de las solicitudes con uracilemia más genotipado del gen DPYD en nuestra área de salud. Rangos de referencia: LCMS: <16 ng/mL y HPLC: <29 ng/mL.

**Resultados:** De los 137 pacientes analizados se identificaron 127 pacientes con genotipo compatible con la normalidad y valores de uracilo en rango.

Se encontraron 3 pacientes con genotipo normal, pero 2 tenían niveles de uracilemia por encima del valor de corte, en LCMS y en HPLC-UV; el tercero tuvo valores compatibles con la normalidad en LCMS y elevados en HPLC-UV. Uno no recibió tratamiento debido a otras causas, y 2 recibieron el tratamiento a dosis plenas, tuvieron reacciones adversas (Tabla 1).

**Tabla 1.**

Paciente	Genotipo	LCMS	HPLC	Reac. Adversas
1	Compatible normal	20,3 ng/mL	32,78 ng/mL	Trombocitopenia
2	Compatible normal	42,7 ng/mL	64,30 ng/mL	No recibió tratamiento por otras causas
3	Compatible normal	3,1 ng/mL	33,50 ng/mL	Gastrointestinales

En 7 pacientes se encontraron mutaciones en el genotipado, y fueron clasificados como metabolizadores intermedios a pesar de tener valores en rango tanto en LCMS y en HPLC (Tabla 2).

**Tabla 2.**

Paciente	Genotipo	Reac. Adversas
4	c.1129-5923C>G, (rs75017182) - c.1236G>A, p.E412E, (rs56038477) - c.483+18G>A, (rs56276561); haplotipo HapB3.	No*
5	c.1129-5923C>G, (rs75017182) - c.1236G>A, p.E412E, (rs56038477) - c.483+18G>A, (rs56276561); haplotipo HapB3.	No*
6	c.1129-5923C>G, (rs75017182) - c.1236G>A, p.E412E, (rs56038477) - c.483+18G>A, (rs56276561); haplotipo HapB3.	No*

Paciente	Genotipo	Reac. Adversas
7	c.1129-5923C>G, (rs75017182) - c.1236G>A, p.E412E, (rs56038477) - c.483+18G>A, (rs56276561); haplotipo HapB3.	No*
8	c.2846A>T, p.D949V, (rs67376798)	No*
9	c.2846A>T, p.D949V, (rs67376798)	No*
10	c.1236G>A, p.E412E, (rs56038477) - c.483+18G>A, (rs56276561); haplotipo HapB3 incompleto.	No*

\*No tuvieron reacciones adversas por partir de dosis más bajas. No se ha evaluado la eficacia de la dosis más bajas en la evolución de la enfermedad.

**Conclusión:** Aunque se trata de resultados preliminares con bajo número de discordancias, parece que existe una gran similitud en los niveles de uracilemia entre ambos métodos diagnósticos, a pesar de ser el LCMS el método recomendado.

Llama la atención la aparición de reacciones adversas en dos de los pacientes genotipados como "compatibles con la normalidad" en los que se hallaron niveles elevados de uracilemia por el método de HPLC-UV, incluso en el paciente en el que dichos niveles eran normales por LCMS.

Creemos importante determinar tanto el genotipo como el fenotipo de la deficiencia de DPD, con el fin de poder caracterizar mejor a estos pacientes y evitar reacciones adversas graves.

**Bibliografía:**

- FLUOROURACIL - fluorouracil injection, solution [package insert]. Illinois, USA: FreseniusKabi; 2020. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c45f5286-a52b-43e5-8a6f-d0312e7da0c8>.
- EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. 30 April 2020. EMA/229267/2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf)

774

**UTILIDAD DE DIFERENTES PUNTOS DE CORTE DE CA-125 Y ALGORITMO ROMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EN PACIENTES CON MASAS PÉLVICAS**

P. Lesmes - García Corrales, S. Pérez Pujalte, D. Fatela Cantillo, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** El uso del marcador tumoral CA-125 presenta limitaciones para diagnóstico de cáncer de ovario epitelial (COE) en estadios iniciales. La incorporación de proteína del epidídimo humano (HE4) y el cálculo combinado de ambos marcadores mediante algoritmo de riesgo de malignidad ovárica (ROMA) ha sido propuesto como mejora para predicción de la probabilidad de malignidad. Sin embargo, hay estudios contradictorios respecto al beneficio de incorporar HE4 y ROMA. Otros autores plantean el uso de diferentes puntos de corte de CA-125.

Nuestro objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico

de HE4, CA-125 y ROMA en diagnóstico de COE y comparar diferentes puntos de corte para CA-125 en cohorte de pacientes con masas pélvicas.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo en 16 meses de 487 pacientes (120 controles, 295 alteraciones ginecológicas benignas y 72 cáncer de ovario (53 COE, 17 tumores borderline y 2 tumores de cordones sexuales)) que presentaron masas pélvicas. Utilizamos ensayos Elecsys de CA-125 y HE4 en suero (Roche, Mannheim, Alemania) para cálculo de ROMA. El estado menopáusico se determinó según su historial médico. Los valores de corte para CA-125 fueron <35 U/ml, recomendado por fabricante, y <60 U/mL recomendado en artículo<sup>2</sup>. Se excluyeron pacientes con niveles anormales de creatinina sérica dado que la insuficiencia renal puede introducir resultados falsos positivos de HE4. Se definieron tres grupos (control, lesiones ováricas benignas (LOB) y cáncer de ovario). La estadística descriptiva fue usada para definir las características de referencia. Los niveles de biomarcadores se compararon entre los grupos mediante pruebas no paramétricas. Las áreas bajo las curvas (AUC) de las curvas ROC y su intervalo de confianza al 95% (IC) fueron evaluadas para HE4, CA-125 y ROMA. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS v.19.

**Resultados:** Los niveles de marcadores más elevados acontecieron en COE, siendo notablemente inferiores en tumores borderline, que solaparon resultados con controles y LOB. El mayor número de casos de malignidad fue de postmenopáusicas con tipo epitelial. El punto de corte de CA-125 <60UI/mL aumentó un 12,3% el número de pacientes con valores normales en LOB y un 3,9% en control con sólo un caso de cáncer no detectado, especialmente en premenopáusicas. El AUC e IC mayor en cohorte global fue ROMA=0,718 (0,638-0,799) seguida de CA-125=0,704 (0,624-0,784) y HE4= 0,686 (0,604-0,758). En la comparación según el estado menopáusico y presencia de cáncer obtuvimos un AUC e IC de CA-125=0,601 (0,464-0,768) frente a HE4=0,597 (0,458-0,836) y ROMA= 0,597 (0,458-0,736) en premenopáusicas y en postmenopáusicas se repitió el mismo patrón, siendo mayor para CA-125=0,776 (0,681-0,870) que en HE4=0,711 (0,610-0,811) y ROMA=0,762 (0,662-0,862).

**Conclusiones:** El uso de punto de corte de 60 U/ mL mejora la capacidad predictiva de CA-125 en diagnóstico de COE, con escasa pérdida de sensibilidad en premenopáusicas. HE4 y ROMA también ayudan en triaje de masas pélvicas, especialmente en postmenopáusicas. El desarrollo de nuevos algoritmos, con incorporación de otros biomarcadores, es un campo de investigación de mejora en el diagnóstico de cáncer de ovario.

#### Bibliografía:

1. Serpa J. Tumor Microenvironment. The Main Driver of Metabolic Adaptation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. 1219.
2. Xu Y et al. Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection: Results from 1021 cases in South China. *Clin Biochem*, 49(1-2).2016. 32-40.
3. K. Nyangoh-Timoh et al. Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF – Pertinence des marqueurs tumoraux. *Borderline Ovarian Tumors: CNGOF Guidelines for Clinical Practice – Value of Tumor Markers*.

*Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 48. 2020. 277-286.

#### 775

### UTILIDAD DE LAS CÉLULAS DE ALTA FLUORESCENCIA PARA DESCARTAR ORIGEN TUMORAL EN LÍQUIDOS BIOLÓGICOS

A. Barreiro Lusquiños, V. Cámara Hernández, M. Prat Gimeno, L. García Díaz, L. Mayor García, A. Carrasco Mora, T.J. Pascual Durán.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introducción:** El estudio de los líquidos biológicos proporciona información esencial para realizar un correcto diagnóstico y tratamiento de diversas patologías, siendo de especial importancia la caracterización y el recuento de las distintas poblaciones celulares de dichas muestras.

El avance de la tecnología ha permitido el desarrollo de analizadores con capacidad para realizar de forma automatizada el recuento celular y la diferenciación poblacional, facilitando a los profesionales del laboratorio clínico el estudio de los líquidos biológicos. Uno de los parámetros incluidos en los últimos años ha sido las células de alta fluorescencia (HF-BF), que pueden corresponder a células mesoteliales, macrófagos y/o células tumorales. Aunque es un parámetro en estudio, puede ser de gran apoyo para realizar el informe de laboratorio.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de las células de alta fluorescencia en la identificación de posibles líquidos biológicos de origen tumoral.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de 128 líquidos serosos (líquido pleural (n= 93) y líquido ascítico (n=35)) analizados en el Laboratorio de Urgencias en los que se tuvieron en cuenta el recuento de leucocitos/ $\mu$ L, las HF-BF/ $\mu$ L, que en todos los casos estudiados fueron mayores a cero, y la determinación de lactato deshidrogenasa en líquido (LDH). Además, todos ellos tenían informes de Anatomía Patológica que sirvieron para confirmar o descartar el origen tumoral de los líquidos a estudio.

El recuento celular se ha llevado a cabo de forma automatizada por los analizadores XN-1000 (Sysmex).

Mediante el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) se estudió la eficacia y se definieron los puntos de corte para descartar el origen tumoral de los líquidos biológicos analizados.

**Resultados:** En la siguiente tabla se muestra el análisis estadístico de los datos obtenidos para las HF-BF/ $\mu$ L, la ratio HF-BF/leucocitos y el cociente (HF-BF/leucocitos)\*LDH.

	HF-BF/ $\mu$ L	HF-BF/Leucocitos	(HF-BF/Leucocitos)*LDH
AUC (Area Under Curve)	0,65	0,64	0,76
Punto de corte	50,5	0,0942	26,286
Especificidad	55,1%	55,1%	80,9%
Sensibilidad	77,8%	74,1%	66,7%
VPP (Valor Predictivo Positivo)	34,4%	33,3%	51,4%
VPN (Valor Predictivo Negativo)	89,1%	87,5%	88,9%

Aunque el VPN es similar en los tres parámetros estudiados, el cociente (HF-BF/leucocitos)\*LDH tiene una mayor AUC, así como mayor VPP y especificidad.

**Conclusión:** La detección de HF-BF debe ser criterio de revisión del frotis del líquido biológico a estudio, utilizando los adecuados puntos de corte. Una correcta identificación de las HF-BF requiere de personal altamente cualificado sin embargo, hay otros factores implicados (calidad de la tinción, variabilidad intra- e inter-profesionales, etc) que pueden condicionar el informe realizado por el laboratorio.

El cociente (HF-BF/leucocitos)\*LDH con un VPN de prácticamente el 89% y una especificidad del 81% puede servir de apoyo a la hora de orientar la descripción de los líquidos biológicos, sobre todo para descartar aquellos posibles líquidos de origen tumoral, o sugerir la ampliación de pruebas que serán necesarias para confirmar el diagnóstico. De esta manera, desde el laboratorio clínico estaremos trabajando por la salud y seguridad del paciente, evitando posibles retrasos en el diagnóstico por falta de pruebas o informes incompletos que en ocasiones generan más incertidumbre y poca información de calidad.

#### Bibliografía:

- Alcaide, M.J. El recuento automatizado de células en líquidos biológicos: una revisión. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 2, no. 2, 2021, pp. 163-177.
- Cho J. Performance Evaluation of Body Fluid Cellular Analysis Using the Beckman Coulter UniCel DxH 800, Sysmex XN-350, and UF-5000 Automated Cellular Analyzers. *Annals of Laboratory Medicine*, vol 40, no.2, 2020, pp 122-130.
- Fernández Landázuri S. Diseño de un protocolo de actuación para la detección de células neoplásicas no hematológicas en líquidos biológicos por citometría de flujo. *Revista de Medicina de Laboratorio*, vol 3, no.1, 2022, pp 12-20.

776

## UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNÓSTICO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

E. Nuez Zaragoza<sup>1</sup>, I. Bhambi Blanco<sup>1</sup>, I. Aparicio Calvente<sup>1</sup>, M. Vidal Pla<sup>1</sup>, L. Mas Maresma<sup>1</sup>, L.E. Frisancho Morales<sup>1</sup>, P. Pontón Martínez<sup>1</sup>, V. Aguadero Acera<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell; <sup>2</sup>Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí.

**Introducción:** La prevalencia del derrame pleural maligno (DPM) es del 15-30% y su diagnóstico supone un reto para el especialista. El estudio de marcadores tumorales (MT) en líquido pleural (LP) ayuda al diagnóstico de esta entidad, aunque los puntos de corte (PC) a utilizar aún siguen en controversia (1,2).

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de los MT CA-15,3, CA-19,9 y CEA para el diagnóstico del DPM.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron pacientes hospitalizados con derrame pleural. Se recogieron y analizaron muestras de LP y suero sanguíneo (Srm) en el Laboratorio del Hospital y se envió muestra de LP a Anatomía Patológica para estudio citológico.

Los MT CA-15,3, CA-19,9 y CEA se determinaron en LP y

Srm mediante inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (ECLIA Cobas e801 Roche, Rotkreuz, Suiza).

Se evaluaron dos PC distintos (1,2,3): el valor superior del intervalo de referencia (IR: 30 U/mL para CA 15,3, 37 U/ml para CA19,9 y 5 ng/mL para CEA) y el límite de sospecha (SO: 82 U/mL para el CA 15,3, 201 para CA19,9 U/ml y 15 para el CEA ng/mL). También se calculó el ratio (R) de MT LP/Srm, estableciendo el PC cuando R>1,2 (1). Adicionalmente, se estudió la combinación de MT para los distintos PC, estableciendo como combinación positiva si alguno de los tres marcadores fuera superior al PC. Se estudió la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN) de todos ellos respecto al diagnóstico final de DPM, determinado por citología y/o biopsia pleural positiva. El análisis estadístico se realizó con R-commander.

**Resultados:** Se incluyeron 302 muestras de LP y Srm de los pacientes reclutados. La edad media fue de 67,7 años y un 39% correspondían a mujeres. 64 (21,2%) de los LP estudiados fueron DPM. La S, E, VPP y VPN de los distintos PC y las combinaciones estudiadas se encuentran en la Tabla1.

Tabla1.

		S	E	VPP	VPN
IR	CA-15,3	0,52	0,97	0,85	0,88
	CA-19,9	0,34	0,98	0,85	0,85
	CEA	0,58	0,96	0,77	0,91
	Combinación-IR	0,69	0,92	0,69	0,92
SO	CA-15,3	0,42	1	1	0,87
	CA-19,9	0,20	0,99	0,81	0,82
	CEA	0,48	0,98	0,89	0,88
	Combinación-SO	0,61	0,97	0,85	0,90
R	CA-15,3	0,47	0,97	0,83	0,87
	CA-19,9	0,25	0,98	0,80	0,83
	CEA	0,52	0,96	0,79	0,88
	Combinación-R	0,66	0,93	0,71	0,91

**Discusión:** Los MT en LP y el ratio LP/Srm se revelan como técnicas diagnósticas con baja S y alta E para todos los PC utilizados.

El uso del SO incrementa la E para todos ellos y disminuye la S, por lo que podría ser útil para ayudar a la confirmación del diagnóstico de DPM.

El cálculo del R no supuso una mejora de los parámetros respecto al PC del IR, por lo que su determinación no supuso un incremento diagnóstico en este estudio.

Las combinaciones de los tres marcadores en los tres puntos de corte estudiados incrementan la S, pero tienen un valor inferior de E respecto a cada uno de los marcadores por separado.

#### Bibliografía:

- Trapé J. Evaluation of two strategies for the interpretation of tumour markers in pleural effusions. *Respir Res.* 2017 May 25;18(1):103.
- Porcel JM. Utility of CEA and CA 15-3 measurements in non-purulent pleural exudates in the diagnosis of malignancy: A single-center experience. *Arch Bronconeumol.* 2017 Aug;53(8):427-431.
- Molina R. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Unidad de Oncobiología. Laboratorio de Bioquímica Clínica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico

Biomédico. Hospital Clínico de Barcelona. Roche Diagnostics, 2011

777

## VARIACIÓN BIOLÓGICA DE CEA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON PATOLOGÍA BENIGNA Y SU APLICACIÓN EN LOS INTERVALOS DE REFERENCIA PERSONALIZADOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER

D. Martínez Espartosa<sup>1</sup>, P. Fernández Bullejos<sup>1</sup>, E. Alegre Martínez<sup>2</sup>, N. Varo Cenarruzabeitia<sup>2</sup>, Á. González Hernández<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra, Madrid; <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

**Introducción:** Se han propuesto varias fórmulas para establecer intervalos de referencia personalizados (IRper) en biomarcadores con elevada individualidad que permitan la detección temprana de cáncer/recidivas, que podrían no detectarse empleando intervalos de referencia poblacionales. Aún no hay consenso respecto al número de resultados necesarios o al parámetro de variación biológica (VB) más adecuado a incluir (CVi o CVp) para el cálculo (1,2).

$IRper = HSP \pm TVset$

A)  $TVset = z * \sqrt{((n+1)/n) * (CVi^2 + CVa^2)}$

B)  $TVset = T_{(1-\alpha/2)} * CVp * \sqrt{((n+1)/n)}$

HSP: media de resultados del paciente. TVset: variación total en estado homeostático. n: número de resultados; CVi: variación biológica intraindividual; CVa: variación analítica; CVp: variación biológica intrapersonal.

**Objetivos:** Adecuar la fórmula publicada(1) para mejorar su rendimiento diagnóstico para el marcador tumoral CEA y validar su utilidad clínica.

**Material y métodos:** La estimación del CVi propio se realizó mediante métodos indirectos(3) a partir de 2816 resultados de CEA, correspondientes a 716 pacientes ambulatorios con patología benigna. Se calculó en función del departamento solicitante y del número de resultados incluidos por paciente (de 3 a 10).

Para los IRper, se realizaron diferentes aproximaciones de cálculo para  $\alpha=0,05$  (Tabla 1), utilizando 12287 resultados de CEA (2031 pacientes adultos ambulatorios).

Tabla 1: Aproximaciones para el cálculo del intervalo de referencia personalizado: Clásica: usando todos los resultados del paciente; M3 y M4: solo 3 y 4 resultados, respectivamente; SUP: considerando solo el límite superior del IRper.

Variabilidad Biológica	Variantes de la fórmula
CVi-EuBIVAS	Clásica, SUP, M3, M4, M3-SUP, M4-SUP
CVi-propio	
CVp	

Departamento	Ginecología	Neurología	Cirugía	Patología mamaria	Digestivo	Medicina interna	Todos
CVi(IC 95%)	16,86 (15,58–18,29)	18,21 (16,34 – 20,37)	19,13 (16,93 – 22,08)	15,44 (13,35 – 17,94)	20,09 (17,24 – 23,6)	15,3 (12,79 – 18,51)	17,35 (16,46 – 18,29)

Para cada paciente, se estudió retrospectivamente la correlación entre los resultados fuera del IRper y la clínica oncológica a los 6 meses.

Se empleó el lenguaje de programación Python® para desarrollar los algoritmos de IRper, CVi y estudiar el rendimiento diagnóstico.

Se compararon todas las aproximaciones entre sí con el test Q de Cochran con corrección de Bonferroni ( $p'=0,0029$ ) y, posteriormente, dos a dos con el test McNemar.

**Resultados:** No se observaron diferencias en el CVi calculado por departamentos. Considerando el número de resultados incluidos por paciente, solo se obtuvieron diferencias significativas en el CVi cuando se calculó con 3, (16,52%(15,94 – 17,11)). Por tanto, se empleó el CVi global (todos los departamentos y resultados) para calcular los IRper por ser el más robusto (17,35%).

Todas las aproximaciones para el cálculo del IRper presentaron diferencias significativas ( $p<0,001$ ) con la fórmula clásica-EuBIVAS salvo M4-EuBIVAS( $p=0,066$ ).

La mayor especificidad se obtuvo usando la aproximación con CVp, considerando solo el límite superior del IRper(SUP) y, en cuanto al número de resultados, no se observaron diferencias significativas entre usar 3 o más resultados del paciente( $p=0,481$ ).

Correlación con hallazgos clínicos:

Aproximación	Sensibilidad(%)/ Especificidad(%)					
	Clásica	SUP	M3	M3-SUP	M4	M4-SUP
CVi-EuBIVAS (6,8%)	24,1/17,3	6,3/35	2,5/17,1	6,5/37,9	2,5/17,3	6,8/36,6
CVi-propio (17,35%)	3,9/56,2	3,8/60,2	4,8/53,3	3,3/60,4	4,1/54,8	3,8/60,2
CVp	2,4/60,2	2,6/61,9	2,4/58,4	2,6/61,8	2,5/58,9	2,6/61,7

**Conclusiones:** Los IRper para el CEA calculados usando CVp y tan solo 3 resultados del paciente consiguen la mejor especificidad en la detección precoz del cáncer a los 6 meses.

### Bibliografía:

- Coskun, A. Personalized Reference Intervals in Laboratory Medicine: A New Model Based on Within-Subject Biological Variation. *Clinical Chemistry*. 2021;67(2):374–84.
- Coskun, A. Personalized reference intervals – statistical approaches and considerations. *Clin Chem Lab Med* 2022; 60(4): 629–635.
- Marqués-García, F. Within-subject biological variation estimates using an indirect data mining strategy. Spanish multicenter pilot study (BiVaBiDa). *Clin Chem Lab Med* 2022; 60(11): 1804–181.

840

**IMPORTANCIA DEL HALLAZGO DE CÉLULAS ATÍPICAS EN EL SEDIMENTO URINARIO**

A. Sánchez García, C. Colomé Mallolas, M. Forrellat Buyé, E. Guillén Campuzano.

*Catlab, Viladecavalls.*

**Introducción:** En el sedimento urinario es bastante común la observación de células del epitelio escamoso por contaminación de la muestra, del epitelio transicional o del epitelio tubular renal, en casos de inflamación o infección de las vías urinarias. En muy raras ocasiones, es posible hallar células atípicas en el sedimento, provenientes de neoplasias del aparato urinario.

**Exposición del caso:** Hombre de 68 años que acudió a su centro de atención primaria a principios del año 2021 por disuria que se trató como una infección del tracto urinario (ITU). Desde esa primera visita hasta abril del 2022, el paciente tuvo que acudir al médico hasta en diez ocasiones por episodios de disuria acompañados de la presencia de hematuria, que se siguieron orientando como infección y se trataron con fosfomicina.

A principios del 2022, se le realizó una ecografía de próstata en la cual no se objetivaron alteraciones. Las analíticas durante este período de tiempo fueron anodinas.

El 26 de abril de 2022, se le realizó al paciente un

estudio básico de salud, observándose en el sedimento urinario 20-50 leucocitos/campo, más de 200 eritrocitos/campo, escasas bacterias, y destacaba la presencia de grandes agrupaciones de células atípicas de tamaño muy grande, con una elevada relación núcleo-citoplasmática, un núcleo grande y redondeado, en ocasiones binucleadas, y con presencia de vacuolas. Se realizó una tinción de May-Grünwald-Giemsa de la muestra de orina en la cual se confirmó la presencia de cúmulos de células grandes con intensa basofilia.

Al sospechar que se podían tratar de células atípicas, posiblemente procedentes de una neoplasia del aparato urinario, se contactó con el médico que llevaba al paciente. Éste fue derivado a Urología con prioridad urgente, donde se le realizó una cistoscopia. La cistoscopia evidenció la presencia de una papilomatosis múltiple que afectaba a toda la vejiga. En el estudio anatomopatológico se confirmó mediante biopsia un carcinoma urotelial de alto grado en estadio T1. El 6 y el 16 de setiembre de 2022 se le realizaron dos resecciones transuretrales del tumor. Actualmente, el paciente se encuentra en control por Uro-Oncología.

**Discusión:** Aunque no es frecuente, la observación e identificación de células tumorales en el sedimento urinario es un hallazgo importante que puede ayudar en el diagnóstico del cáncer. Este caso pone de manifiesto el valor de realizar un estudio exhaustivo del sedimento de orina, tiñendo la muestra, si es necesario, para evitar pasar por alto hallazgos significativos.

## NUTRICIÓN, VITAMINAS Y ELEMENTOS TRAZA

778

### ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE MARCADORES NUTRICIONALES

M.D.B. Pérez Sebastián, L. Criado Gómez, S. Villanueva Curto.

Hospital General de Móstoles, Móstoles.

**Introducción:** No existe un método único para la valoración nutricional de un paciente, sino que se basará en la historia clínica y dietética, exploración física con parámetros e índices antropométricos y determinaciones analíticas en sangre.

La medición de proteínas parece ser el mejor marcador bioquímico del estado nutricional del paciente. Dentro de ellas, las más relacionadas son la albúmina, prealbúmina (PRE), transferrina, proteína unida a retinol (RBP) y fibronectina.

En nuestro hospital actualmente tenemos un perfil nutricional donde tenemos la prealbúmina y la proteína unida a retinol. Estas proteínas reflejan cambios rápidos en el estado nutricional debido a su corta vida media, 48h para la prealbúmina y 12h para el RBP.

**Objetivos:** Queremos estimar si ambos marcadores son útiles y si es necesario, implementar un nuevo protocolo de adecuación de la demanda.

**Material y método:** Hemos recogido a través de nuestro SIL todas las peticiones del año 2022 que contenían prealbúmina y RBP y mediante Excel hemos analizado los diferentes resultados. Ambas proteínas son medidas por nefelometría en un equipo BN II de Siemens.

**Resultados:** Obtenemos un total de 6696 peticiones de marcadores nutricionales, descartando ya las muestras no analizadas. Teniendo en cuenta las diferencias en los valores de referencia según edad para la prealbúmina, dividimos entre menores y mayores de 16 años.

Las muestras de menores de 16 años sólo son 79, y el 57% de ellas aparecen con una prealbúmina normal y RBP disminuido, el resto son todas normales.

Las muestras de mayores de 16 años son 6617, de las cuales 3499 (53%) presentan una prealbúmina por debajo del valor de referencia. De esas, 1659 (25%) tienen un RBP disminuido; 1757 (27%) tienen un RBP normal y 83 (1,3%) lo tienen alto.

De las muestras que tienen prealbúmina normal, 1947(30%) tienen también el RBP normal, 1085 lo tienen alto (16%) y sólo 30(0,5%) tienen un RBP disminuido.

Apenas 56 muestras (0.9%) presentan una prealbúmina elevada, las cuales también tienen un RBP elevado.

	RBP			TOTAL
	RBP<3 mg/dL	RBP 3-6 mg/dL	RBP >6 mg/dL	
<16 AÑOS				
PRE 10-40 mg/dL	45(57%)	34(43%)	-	79

	>16 AÑOS	RBP			TOTAL
		RBP<3 mg/dL	RBP 3-6 mg/dL	RBP >6 mg/dL	
PREALBUMINA	PRE<21 mg/dL	1659 (25%)	1757 (27%)	83 (1,3%)	3499 (53%)
	PRE 21-41 mg/dL	30 (0,5%)	1947 (30%)	1085 (16%)	3062 (46%)
	PRE >41 mg/dL	-	-	56 (0,9%)	56 (0,9%)

**Conclusiones:** Ante los resultados obtenidos, observamos que la prealbúmina es el principal marcador de desnutrición, puesto que cuando ya está disminuida, el RBP no aporta más información, exceptuando los menores de 16 años y un pequeño porcentaje, un 0,5% en el que el RBP disminuye antes que la prealbúmina en los adultos.

Decidimos implantar un protocolo de adecuación de la demanda en el que sólo se va a poder pedir prealbúmina como marcador de nutrición y en función de los resultados, se ampliará el RBP por el facultativo de laboratorio.

Con ello se estima un ahorro de al menos un 50% en la medición de RBP.

#### Bibliografía:

- Melendez Montero Y., Soto Matos J., Barreto Penié J. Utilidad de la prealbúmina en la evaluación y seguimiento nutricional de pacientes en riesgo de desnutrición. 2016 Art. Revisión.
- Acosta Escribano J., Gómez-Tello V., Ruiz Santana S. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. Nutr. Hosp. 2005

779

### CONCENTRACIONES DE FOLATO EN SUERO Y ERITROCITOS PARA EVALUAR EL ESTADO DE NUTRICIÓN DEL FOLATO

J. Guevara-Figueras, A. Arbiol-Roca, A. Madurga Hernández, R. Navarro-Badal, M.R. Ruíz-Morer, D. Dot-Bach, N. Llecha-Cano.

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** La concentración de folato en suero (FS) puede verse afectada por la ingesta reciente de folato, mientras que las concentraciones intraeritrocitarias de folato (FE) responden lentamente a las variaciones de la ingesta y reflejan el consumo a largo plazo de folato, siendo así un mejor indicador del estado de nutrición de folato.

**Objetivos:** Estudiar la utilidad de la determinación de FE en pacientes con déficit de FS para adecuar la suplementación con ácido fólico.

**Material y método:** Estudio prospectivo donde se seleccionaron pacientes con una concentración de FS<4,54 nmol/L.

De cada paciente, se obtiene una alícuota de sangre EDTA-K3 de 100uL, se diluye con 3 mL de solución ácido ascórbico 0,2% (Folate RBC Hemolyzing), se incuba 90 minutos 20-25°C, dando lugar a la lisis de los eritrocitos y liberándose el folato intracelular.

Se realiza la medición de la concentración de folato en el hemolizador en un analizador Cobas8000-e801 (Roche Diagnostics) con el reactivo Elecsys Folate III.

Se han recogido las variables: Edad (años), San-



Hemoglobina (g/L), San-Hematocrito (%). Se ha calculado la media y desviación estándar para cada una de las variables.

**Resultados:** Se han incluido 263 pacientes (126 hombres y 137 mujeres) con FS<4,54 nmol/L. En 229 pacientes (87%) el resultado de FE presenta valores dentro del intervalo de referencia [481-1212 nmol/L]. De estos solo presentan anemia un 28% de hombres y un 27% de mujeres. En 33 pacientes (13%) el FE presenta valores inferiores al límite inferior del intervalo de referencia (<481 nmol/L); un 62% de los hombres y un 44% mujeres presentan anemia. Hay diferencias estadísticamente significativas ( $P<0.05$ ) en la edad, Hemoglobina y Hematocrito entre los dos grupos.

En 1 paciente (0,4%) el resultado de FE fue superior al límite superior del intervalo de referencia (>1212 nmol/L) sin anemia.

Los resultados obtenidos se muestran detalladamente en la Tabla 1.

**Conclusiones:** La medición de la concentración de FE se debe realizar en aquellos pacientes con una concentración de FS<4,54 nmol/L que presentan anemia (hombres <130g/L y mujeres <120g/L) ya que estos pacientes requerirán suplementación con folato.

En cambio, los pacientes con concentración de FS<4,54 nmol/L y sin anemia, las concentraciones de FE se encuentran dentro de los intervalos de referencia, por lo tanto, no requerirían suplemento de folato.

de consenso sobre qué concentración de vitamina B-12 total permite discernir entre suficiencia y deficiencia subclínica de vitamina B12. Múltiples cut offs (148, 200, 258, 350 pmol/L) han sido publicados, mostrando una importante reducción de la especificidad diagnóstica con una mínima ganancia de sensibilidad cuanto mayor es el cut off empleado.

**Objetivos:** Estimar el punto de corte de vitamina B12 total que proporciona un mejor rendimiento diagnóstico de deficiencia subclínica de vitamina B12 en nuestra población; considerando como deficiencia, valores patológicos de ácido metilmalónico [ $>$  límite superior de referencia de nuestro laboratorio (percentil-99: 5.75 mmol MMA/mol creatinina)].

**Material/Métodos:** Estudio prospectivo entre julio 2022 y diciembre 2022. Se consideraron todas las solicitudes de laboratorio de Atención Primaria de personas  $\geq 15$  años si incluían vitamina B12, y los resultados hematimétricos, función hepática y función renal estaban dentro de sus respectivos intervalos de referencia.

Se revisaron las historias clínicas y se excluyeron aquellas personas que presentaban suplementación con vitamina B12 o folato, alguna patología o tratamiento que pudiera ocasionar trastornos del metabolismo de la cobalamina, mujeres embarazadas e individuos que presentaban clínica neurológica.

Por otro lado, se excluyeron aquellos individuos cuyo resultado de vitamina B12 presentó interferencia mediada

Tabla 1. Pacientes con resultados de FE: totales, dentro intervalos de referencia e inferiores al intervalo de referencia de FE.

	Valores de referencia	Unidades	Pacientes totales (n=262)		Pacientes FE [481-1212] nmol/L (n=229)		Pacientes FE<481 nmol/L (n=33)		P
			Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
<b>Sr-Folato intraeritrocitario</b>	481-1212	nmol/L	648±135	580±98	656±113	608±84	451±29	448±24	
<b>n</b>			126	137	117	112	8	25	
<b>Edad</b>		años	54±21	54±24	52±21	52±24	82±17	60±27	0,0003
<b>San-Hemoglobina</b>	[<130] hombres [<120] mujeres	g/L	139±26	127±20	140±25	128±20	116±21	119±19	0,0048
<b>San-Hematocrito</b>	[40-50] hombres [36-45] mujeres	%	41,6±8,5	38,2±5,7	42,0±8,5	38,7±5,6	34,4±6,2	35,9±5,8	0,0037

Se muestran medias±desviación estándar. n: número de pacientes; FE: folato intraeritrocitario; San: sangre; Sr: suero. En rojo se muestran las medias fuera de intervalos de referencia. P: valor de P Prueba T Student entre grupos. (Comunicación 779)

780

**CUT OFF DE VITAMINA B12 TOTAL SÉRICA ORIENTATIVA DE DÉFICIT SUBCLÍNICO DE VITAMINA B12**

J.A. Delgado Rodríguez, M.I. Pastor García, G. Costa Petit, N. Márquez Jiménez, A. Regís Perelló, S. Sánchez Asis, M. Santés Berto, B. García García.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

**Introducción:** La mayoría de las solicitudes de vitamina B12 total en sangre están orientadas a la búsqueda de una deficiencia, siendo esta magnitud, el marcador bioquímico de déficit habitualmente empleado. Sin embargo, una concentración baja de B12 sérica no siempre indica una deficiencia funcional de B12. Este hecho se refleja en la falta

por anticuerpos en el inmunoensayo Alinity i (Abbot Diagnostics) [vitamina B12 tras precipitación de PEG <60% del valor original (punto de corte establecido en estudio previo in house)].

Se determinó la concentración urinaria de ácido metilmalónico. La determinación de MMA se realizó mediante tecnología LC-MS/MS. Los resultados fueron corregidos por creatinina urinaria (plataforma Alinity ci, Abbott diagnostics, USA).

Se realizó una curva ROC para la detección de deficiencia subclínica de vitamina B12 y se seleccionó el punto de corte que ofrece mejor rendimiento diagnóstico con base en el Índice de Youden.

**Resultados:** Durante el período de estudio se incluyeron 574 individuos, de los cuales, 8 presentaron una concentración de MMA<sub>corregido</sub> >LSR. Tras realizar la curva ROC, el área bajo la curva (AUC) fue de 0,899 (IC95%:

0,810-0,988). Como punto de corte óptimo de vitamina B12 se seleccionó 238pmol/L, con una Sensibilidad de 100% (IC95%:63,1-100,0) y una especificidad de 66,37% (IC95%:62,3-70,3).

**Conclusiones:** A pesar de que el punto de corte seleccionado proporciona una Sensibilidad del 100%, debemos de considerar que la Especificidad es baja (resultados similares a estudios previos) y por tanto lejos de ser óptimo. La selección de este punto podría implicar la suplementación de muchos individuos sin necesidades vitamínicas. Por tanto, el establecimiento de un punto de corte indicativo de deficiencia subclínica permanece siendo un reto.

#### Bibliografía:

- Bailey RL, et al. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *Am J Clin Nutr.* 2011.
- Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr.* 2011.
- Delgado JA, et al. Functional vitamin B12 deficiency: Improving methylmalonic acid reference intervals in urine. *Clin Chim Acta.* 2023.

## 781

### ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE VITAMINA B12 SÉRICA A TEMPERATURA AMBIENTE, REFRIGERADAS Y CONGELADAS

E. Grajea González<sup>1</sup>, M. Guillén Navarro<sup>2</sup>, J. Gorrín Ramos<sup>1</sup>, E. Tejedor Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratori de Referència de Catalunya (LRC), Barcelona;  
<sup>2</sup>Parc de Salut Mar (PSMAR), Barcelona.

**Introducción:** La vitamina B12 (vitB12) actúa como coenzima favoreciendo la formación de metionina. Es vital para la eritropoyesis, la preservación de la vaina de mielina y la síntesis de neurotransmisores.

El déficit de vitB12 puede deberse a malabsorción y desencadenar anemias megaloblásticas y trastornos neurológicos. Se observa una elevada vitB12 en desórdenes hematológicos, hepáticos y en sujetos con suplementación.

La estabilidad de una magnitud bioquímica se define como el período de tiempo en el cual la magnitud mantiene su concentración en unas condiciones de almacenamiento específicas.

**Objetivos:** Comprobar la estabilidad de la vitB12 propuesta por el Insert de *Roche Diagnostics* por incongruencia con la bibliografía e interés propio en aumentar el tiempo de almacenamiento de la vitamina.

**Material y métodos:** Se analizaron 12 muestras séricas con diferentes concentraciones de vitB12. El estudio se realizó a 3 niveles de temperatura: temperatura ambiente (25°C), refrigeración (4°C) y congelación (-28°C).

Teniendo en cuenta los valores de referencia de la vitB12 (197-771pg/mL), se escogieron muestras de diferentes concentraciones para cada nivel de temperatura:

- Concentración baja (<210pg/mL): 174, 209, 192pg/mL
- Concentración medio-baja (210-40 pg/mL): 357, 304, 339pg/mL

- Concentración medio-alta (400-800pg/mL): 622, 597, 588pg/mL
- Concentración alta (>800pg/mL): 1135, 922, 908pg/mL

Se analizaron las muestras diariamente hasta alcanzar 5 días. Con las muestras congeladas se realizaron alícuotas para evitar ciclos de congelación-descongelación repetidos.

La vitB12 fue analizada en el Cobas e801 *Roche Diagnostics* con un método de inmunoensayo con detección por quimioluminiscencia (ECLIA).

Con la fórmula de la diferencia porcentual (DP), calculamos la DP de todos los valores respecto a la concentración basal.

Basándonos en la variación analítica entre días, fijamos el Máximo Permissible Inestabilidad (MPI) en 10%, equivalente al porcentaje de error analítico. Las muestras con DP superiores al MPI se considerarán inestables.

**Resultados:** Resultados mostrados en la tabla:

		DÍA 1	DÍA 4		DÍA 5	
	Rango[vit B12]	[vit B12]	[vit B12]	DP(%)	[vit B12]	DP(%)
Temperatura ambiente	<210pg/mL	174	176	1,15	157	9,77
	210-400pg/mL	357	330	7,56	316	11,48
	400-800pg/mL	622	610	1,93	595	4,34
	>800pg/mL	1135	1137	0,18	1082	4,67
Refrigeración	<210pg/mL	209	193	7,66	192	8,13
	210-400pg/mL	304	312	2,63	283	6,91
	400-800pg/mL	597	611	2,35	576	3,52
	>800pg/mL	922	951	3,15	898	2,60
Congelación	<210pg/mL	192	181	5,73	174	9,38
	210-400pg/mL	339	311	8,26	293	13,57
	400-800pg/mL	588	616	4,76	532	9,52
	>800pg/mL	908	781	13,99	796	12,33

**Conclusiones:** Según los datos analizados, deducimos que la vitB12 es estable hasta el cuarto día a temperatura ambiente y refrigerada, pero parece ser sensible al proceso de congelación-descongelación.

El quinto día, aumentan los DP superiores al MPI establecido, disminuye la concentración con los días y aumenta la inestabilidad. Las concentraciones altas son las primeras afectadas por la inestabilidad. Las muestras con mayor estabilidad son las refrigeradas de concentraciones medias y bajas entre el primer y el cuarto día post-extracción. Se observa mayor estabilidad en muestras a temperatura ambiente y refrigeradas que las indicadas en el Insert (2 y 48h, respectivamente), pero más inestabilidad en congeladas (Insert: 56 días). Se deberían realizar más estudios al respecto.

#### Bibliografía:

- Jansen EHJM, Beekhof PK, Cremers JWJM, Schenk E. Long-term (in)stability of folate and vitamin B 12 in human serum. *Clin Chem Lab Med.* 1 de octubre de 2012;50(10):1761-3.
- Wolfenbuttel BHR, Muller Kobold AC, Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Macro-B12 masking B12

deficiency. *BMJ Case Reports CP*. 1 de enero de 2022;15(1):e247660. <https://casereports.bmj.com/content/15/1/e247660>

- Gómez-Rioja R, Segovia Amaro M, Díaz-Garzón J, Bauçà JM, Martínez Espartosa D, Fernández-Calle P. A protocol for testing the stability of biochemical analytes. Technical document. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;57(12):1829–1836.

## 782

### ESTUDIO DE LA VITAMINA C EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

A. Morales Cuesta, J.M. García López, J.L. Muñoz Bravo, S. Ruiz Rodríguez, E. Martínez Soriano, A. Septién Martín, J.F. Mengual Befán, M.T. Fajardo Giménez.

*Hospital General Universitario, Elche.*

**Introducción:** La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble derivada del metabolismo de la glucosa. Actúa como agente reductor y es necesaria para la síntesis de las fibras de colágeno en los músculos y huesos. También protege al organismo del daño causado por los radicales libres. Los humanos no podemos sintetizar ácido ascórbico al carecer de una enzima denominada gulonolactona oxidasa.

Algunas enfermedades como la diabetes, la pancreatitis aguda, el infarto de miocardio, la fiebre, las infecciones virales o el Alzheimer pueden llevar a una disminución en sus niveles séricos.

**Objetivo:** Estudio de la prevalencia del déficit de la vitamina C en nuestra área sanitaria, en relación con la edad, sexo y su servicio de procedencia en todas las peticiones realizadas durante los años 2021 y 2022.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo. Para ello, se seleccionaron las peticiones comprendidas durante los años 2021 y 2022 que incluían la vitamina C.

La determinación de la concentración se realizó en el instrumento HPLC (Agilent 1100-Series) mediante absorción molecular ultravioleta y visible. Los datos clínicos de edad, sexo y servicio de procedencia se extrajeron del sistema informático del laboratorio (GestLab). El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS v25.

**Resultados:** En nuestro estudio se incluyeron 144 pacientes (64 hombres y 80 mujeres) siendo mayoritaria la población pediátrica (el 57,64% presentaban menos de 15 años). Se observó que, en todos los rangos de edad, lo más frecuente era presentar valores normales de vitamina

C (4,60-14,90 mg/L). Aun así, se encontraron diferencias entre los niños menores de 15 años, los cuales un 43,37% presentaban una concentración superior al intervalo de interferencia y las personas mayores de 50 años, donde era más frecuente encontrar un déficit.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, se observó que el principal servicio solicitante era pediatría, probablemente por la implicación de esta vitamina en el correcto crecimiento óseo durante la infancia.

En todos los grupos de edad se detectan valores dentro del intervalo de referencia, coincidiendo con otros estudios.

El grupo de personas mayores de 50 años se observó que existe una mayor proporción de valores de vitamina C por debajo del rango de normalidad.

#### Bibliografía:

- Lehninger AL. Vitaminas y coenzimas. En: Lehninger AL, editor. *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular*. 2nd ed. Barcelona: Ediciones Omega, S.A. 1995. p. 341-70.
- Flórez J. Vitaminas liposolubles e hidrosolubles. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 3rd ed. Barcelona: Editorial Masson, S.A.; 1999.p. 991-1005.
- Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J*. 2003;2:7

## 783

### EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

E. Juárez López, H. Cabrera Valido, C. Tapia Artilles, M.C. Fabregas Brouard, M. Kassih Ibrahim, N. Andrés Miguel, A. Hoppe, M.M. Riaño Ruíz.

*Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canarias.*

**Introducción:** El paciente oncológico tiene un mayor riesgo de desnutrición debido a las características de la propia enfermedad y a los tratamientos a los que es sometido. Esta desnutrición se asocia a un aumento en el número y la gravedad de las complicaciones, que conlleva una mayor morbilidad, alargando las hospitalizaciones e incrementando el gasto sanitario. Evaluar el estado nutricional de estos pacientes y detectar casos con mayor riesgo de desnutrición es esencial para iniciar, dependiendo del nivel de gravedad, un abordaje educativo o un tratamiento nutricional.

El Índice de Onedera de Pronóstico Nutricional (OPNI) es uno de los índices pronósticos usados en pacientes

Edad (años)	< 15	15-50	>50
Vitamina D (mg/L)			
< 4,60	4 (4,82%)	2 (5,56%)	11 (44%)
4,60-14-90	43 (51,81%)	21 (58,33%)	10 (40%)
>14,90	36 (43,37%)	13 (36,11%)	4 (16%)

Tabla 1. Resultados.

Servicios solicitantes	Pediatría	Endocrino	Digestivo	Medicina interna	Nefrología	Otros
Frecuencia	58,6%	12,4%	10,3%	10,3%	4,8%	3,4%

Tabla 2. Servicios solicitantes. (Comunicación 782)

oncológicos como marcador nutricional e inmunológico, ya que combina los valores de albúmina sérica (ALB) y linfocitos totales (LT).

**Objetivos:** Conocer el estado nutricional de los pacientes oncológicos de nuestro Complejo Hospitalario con el fin de establecer la prevalencia de riesgo de desnutrición en este grupo de pacientes.

**Material y método:** Se realiza un estudio retrospectivo sobre los pacientes mayores de 18 años, pertenecientes al Servicio de Oncología, con una analítica durante el pasado mes de abril de 2023. Una vez recopilados los datos, se calculó el Índice OPNI mediante la siguiente fórmula:

$$\text{OPNI} = 10 \times \text{Albúmina (g/dL)} + 0,005 \times \text{Linfocitos circulantes/mm}^3$$

**Resultados:** Se calcula el índice OPNI en un total de 806 pacientes pertenecientes al Servicio de Oncología que presentan en sus analíticas resultados de ALB y LT. Según la bibliografía aquellos pacientes con un OPNI inferior a 40 son considerados pacientes con alto riesgo de desnutrición. Los resultados finales se encuentran reflejados en la siguiente tabla:

OPNI	> 40	< 40
TOTAL	651	155
PORCENTAJE	80,77%	19,23%

Del total de pacientes, 155 (19,23%) presentan un OPNI < 40 y, por tanto, son clasificados como pacientes con alto riesgo de desnutrición (ARD), y 651 (80,77 %), con un OPNI > 40, se clasifican como pacientes con bajo riesgo de desnutrición (BRD).

Al estratificar los pacientes con alto riesgo según sexo, edad y tipo de pacientes obtenemos la siguiente tabla:

Por sexo	Mujer	Hombre
Total	459	347
ARD	94	61
Porcentaje	20,48%	17,58%

Por edad	<50	51-60	61-70	>70
Total	123	220	251	212
ARD	10	41	50	54
Porcentaje	8,13%	18,64%	19,92%	25,47%

Por tipo de paciente	Ambulatorios	Hospitalizados
Total	601	205
ARD	40	115
Porcentaje	6,66%	56,10%

Aplicando una prueba *Chi-cuadrado de Pearson* sobre los factores de edad, sexo y tipo de paciente, observamos que no existen diferencias significativas en el riesgo de desnutrición en función del sexo ( $p=0,345$ ); sin embargo, si existen diferencias significativas según el grupo de edad ( $p=0,001$ ) y el tipo de paciente ante el que nos encontramos ( $p=0,00001$ ).

**Conclusión:** El estudio realizado pone en valor el papel del Laboratorio Clínico, que mediante la determinación de magnitudes y la aplicación de un índice, permite clasificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de desnutrición, y establecer así, protocolos de actuación que permitan reducir este riesgo, mejorando la morbimortalidad de los pacientes,

reduciendo el periodo de hospitalización y mejorando el gasto sanitario.

#### Bibliografía:

- Borda F., "Valor pronóstico del índice de Onodera en la supervivencia del cáncer colorrectal", Anales del sistema sanitario de Navarra, Vol. 37, Núm. 2, 2014, 213-221.
- Gómez C., "Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico", Soporte nutricional en el Paciente Oncológico, Vol. 1, 2002, 43-56.

## 784

### EVALUACIÓN DEL ESTADO VITAMÍNICO DE GESTANTES DE PRIMER TRIMESTRE

S. Muñoz Peña, T. Viñambres Sánchez, L. Jiménez Mendiguchía, Z. Corte Arboleya, R. Venta Obaya.

*Hospital Universitario San Agustín, Avilés.*

**Introducción:** Un correcto estado vitamínico durante el embarazo es vital para el desarrollo del feto. La deficiencia de folato ocasiona defectos del tubo neural en el feto, mientras que la deficiencia de vitamina B12 y 25-OH-vitamina-D se ha relacionado con preeclampsia, diabetes gestacional y prematuridad<sup>1</sup>.

**Objetivos:** Evaluar el estado vitamínico de gestantes de primer trimestre en función de la estacionalidad y el consumo de suplementos vitamínicos.

**Material y método:** Estudio prospectivo descriptivo en el que se incluyeron embarazadas en el primer trimestre de gestación que acudieron al Centro de Salud, durante el año 2022 para el control rutinario del primer trimestre. Se consideraron dos cohortes en función del momento de la extracción sanguínea: 97 gestantes en Marzo-Febrero 2022 (cohorte 1) y 105 gestantes en Septiembre-Diciembre 2022 (cohorte 2). Criterios de exclusión: edad gestacional >13 semanas o embarazo gemelar. Las concentraciones de 25-OH-vitamina D, vitamina B12 y folato se cuantificaron por inmunoensayos de quimioluminiscencia en un analizador Alinity i (Abbott Diagnostics). Los resultados fueron analizados con SPSS Statistics (IBM).

**Resultados:** La evaluación del estado vitamínico se realizó siguiendo los siguientes criterios:

	DÉFICIT SEVERO	DÉFICIT GESTACIÓN	FISIOLÓGICO
25-OH-vitamina-D	<10ng/mL	10-30ng/mL	>30ng/mL
Vitamina B12	<200pg/mL	<400pg/mL	400-780pg/mL
Folato	<3ng/mL	<6ng/mL	6-17ng/mL

El valor de déficit poblacional se consideró como déficit severo en el embarazo. La media de edad de las gestantes incluidas en el estudio es de 33 años (rango:16-46). Se observó que el 53%, 11% y 35% de las gestantes tenían déficit de 25-OH-vitamina D, folato y vitamina B12, respectivamente, de los cuales el 3,6%, 2% y 3% se consideraría déficit severo en el embarazo.

Debido a la diferente exposición solar se estudiaron ambas cohortes por separado. Se observaron diferencias significativas para la 25-OH-vitamina D ( $p<0,05$ , IC:95%) obteniéndose una mediana de 13ng/mL (rango:5,7-44,2)

para la cohorte 1 y de 23ng/mL (rango:5,8-52,6) para la cohorte 2. No se observaron diferencias para el folato ni la vitamina B12.

Un 78% de las gestantes tomaban Yodocefol desde el inicio del embarazo, frente al 22% que tomaba Natalben Supra. Comparando su estado vitamínico en función del suplemento consumido se observaron diferencias significativas para la 25-OH-vitamina D ( $p<0.05$ , IC:95%), con una mediana de 17ng/mL (rango:5,7-43,4) para las que tomaban Yodocefol y de 21,5ng/mL (rango:6-52,6) para las que tomaban Natalben Supra. No se observaron diferencias para el folato ni la vitamina B12.

La categorización de ambas cohortes en función del suplemento no demostró diferencias significativas en las concentraciones de las vitaminas estudiadas, descartándose un sesgo estacional en el efecto de la suplementación.

**Conclusión:** Una proporción significativa de nuestra población de gestantes podría considerarse de riesgo para el desarrollo de complicaciones materno-fetales. Aunque la OMS no recomienda la suplementación de vitamina-D en mujeres embarazadas<sup>2</sup>, es esencial llevar un buen control de la suplementación durante la gestación.

#### Bibliografía:

1. Ballesteros, G. Obstetricia. Folatos y vitamina B12 en mujeres gestantes. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 42-8, 1999, 543-557.
2. Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la suplementación en el embarazo: Papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, Vitamina D y multivitamínicos. *Gaceta médica de México*, 156-3, 2020, S1-S26.

785

### HIPERVITAMINOSIS B12: UN GRAN DESCONOCIDO

E. Martín Torres<sup>1</sup>, A. Nieto González<sup>1</sup>, A. Alguacil<sup>1</sup>, E. De Rafael González<sup>1</sup>, P. Fuentes Bullesos<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario, Toledo; <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

**Introducción:** La patología asociada al exceso de B12 se encuentra escasamente descrita en comparación con su déficit (1). Sin embargo, la prevalencia de la hipervitaminosis B12 (HB<sub>12</sub>) va de 1.2%-18%, diagnosticándose frecuentemente de forma casual (2). Ante HB<sub>12</sub>, una vez excluida suplementación y especialmente si es mantenida, podría ser adecuado estudiar patologías subyacentes (neoplasias sólidas, hematológicas y patologías no neoplásicas), ya que podría considerarse un marcador tumoral inespecífico, con un factor diagnóstico y pronóstico (3).

**Objetivo:** Evaluar la implicación clínica de la hipervitaminosis B12 en el diagnóstico de neoplasias en un hospital de tercer nivel.

**Material y métodos:** Estudio observacional longitudinal. Se exportaron del sistema de información de laboratorio los pacientes de 2017 con niveles de B12>1000 pg/mL por primera vez y los resultados de B12 de estos mismos pacientes en 2022, realizándose un seguimiento a 5 años (tiempo estimado en el seguimiento de tumores). El criterio de exclusión fue la administración exógena de cobalamina. De los pacientes incluidos, se registraron las patologías

asociadas, recogidas en la tabla 1. La B12 se analizó en suero mediante inmunoensayo electroquimiolumiscente (COBAS 801 (Roche)). El análisis estadístico se realizó con SPSS.

Neoplasias sólidas	Neoplasias hematológicas	Patologías no neoplásicas
Hígado	Síndromes mieloproliferativos	Enfermedad hepática
Páncreas	Síndromes mielodisplásicos	Enfermedad renal
Colón	Leucemias agudas	Enfermedades autoinmunes
Estómago	Gammopatías monoclonales	VIH
Mama	Síndromes linfoproliferativos	EPOC
Pulmón	Otros	Cardiopatía
Próstata		Diabetes
Renal		
Metástasis		
Otros		

**Resultados:** Se detectaron 315 pacientes con HB<sub>12</sub> en 2017, excluyendo 61 por administración exógena de B12, estudiando finalmente 253. La media de edad fue 59 años, siendo un 71% (n=180) mujeres. Del total de pacientes, 64 (25.3%) mantuvieron concentraciones de B12>1000 pg/mL en 2022, normalizando los valores el resto de pacientes. La tabla 2 muestra el número de casos de neoplasias sólidas, hematológicas y otras causas, de los 64 pacientes con persistencia de B12 elevada (>1000 pg/mL) en 2022.

Neoplasias sólidas	
Hígado	1(1,6%)
Mama	1(1,6%)
Próstata	1(1,6%)
Otros	2(3,1%)
Neoplasias hematológicas	
Síndromes mieloproliferativos	3(4,7%)
Gammopatías	3(4,7%)
Síndromes linfoproliferativos	1(1,6%)
Otros	1(1,6%)
Otras causas	
Enfermedad hepática	2(3,1%)
Enfermedad renal	3(4,7%)
Enfermedades autoinmunes	4(6,3%)
EPOC	2(3,1%)
Cardiopatía	4(6,3%)
Diabetes	10(15,6%)

\*los pacientes pueden presentar varias patologías.

Como se aprecia en la tabla 2, en 5 pacientes (7.8%) se constató un tumor sólido, y 8 pacientes (12.5%) presentaron procesos hematológicos en especial, síndromes mieloproliferativos y gammopatías monoclonales a lo largo

de los 5 años de seguimiento.

La patología no neoplásica más observada en pacientes con HB<sub>12</sub> es la diabetes mellitus, seguido de enfermedades autoinmunes y cardiopatía.

**Conclusión:** En 1 de cada 5 pacientes con persistencia de la elevación de la vitamina B12 a 5 años, se constató una patología neoplásica. En la mayoría de los pacientes 74,7%, especialmente mujeres, la elevación inicial de vitamina B12 se normalizó a lo largo del tiempo de estudio y podría tratarse de un proceso agudo intercurrente (3) que pudiera reducir el tiempo de seguimiento a largo plazo de esta alteración analítica.

#### Bibliografía:

- Lacombe V. Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer. *Sci Rep.* 2021;11:13361.
- Arendt J. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a thin database cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(4):814-821.
- García AM. Hipervitaminosis B12: reactante y biomarcador de cáncer. *Aten Prim Pract.* 2019;1:45-49.

## 786

### HIPOFOSFATEMIA, ¿SÓLO O ALGO MÁS?

I.M. Cámara Bravo, A. Hachmaoui Ridaoui, G. Orantes Maroto.

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

**Introducción:** Mujer 24 años. Antecedentes de trombopenia en seguimiento por hematología, trastorno de la conducta alimentaria tipo anorexia nerviosa restrictivo-purgativa desde los 12 años. Tratamiento: Desvenlafaxina 150mg/24h y Mirtazapina 45mg/24h.

**Exposición del caso:** Derivada a urgencias por pérdida de conocimiento secundaria a hipoglucemia de **15mg/dL**. Presión arterial: 85/40, ritmo sinusal 60lpm. Eupneica en reposo, consciente, orientada. Caquexia extrema: IMC 9,5 Kg/m<sup>2</sup> y lesiones petequiales en clavícula y nariz.

Análisis de sangre: Hemoglobina 13,5 mg/dL, plaquetas 118000, leucocitos 4220. **INR 1,23**. Glucosa 67 mg/dL, Sodio 138mEq/L, Potasio 3.4mEq/L, **Fósforo 1.4mg/dL**, Calcio 8.4, AST 941, ALT 1481. **Ecografía abdominal:** leve esteatosis hepática.

Ingresa en UCI para monitorización estrecha por alteraciones hidroelectrolíticas. Se coloca SNG máximo 500cc/día manteniendo iones en rango, aunque fósforo tiende a descenso. Constantes y diuresis en rango, presenta edemas con fovea en tobillos. Durante todo el ingreso molestias abdominales y náuseas impidiendo la ingesta.

Tras un mes de ingreso, nos llaman desde endocrinología por valor indetectable en analítica de **Fósforo <0.3mg/dL**. Magnesio 1,5mg/dL, Proteínas Totales 3,3 g/dL, Albúmina 1,96 g/dL. Presenta taquicardia a 120lpm. Ingresa de nuevo en UCI para tratamiento IV y monitorización estrecha.

Teniendo en cuenta que los valores normales de fósforo son 2,5-4,5 mg/dL, hipofosfatemia leve: 2-2,5mg/dL, moderada: 1-2 mg/dL, podríamos afirmar que estamos ante **hipofosfatemia severa (<1mg/dL)** con hipocalcemia, hipomagnesemia y aumento de transaminasas: lo que sería compatible con un **Síndrome de realimentación**.

Lo que ocurre en este síndrome y por lo que llegamos al diagnóstico en nuestra paciente, es que al pautarle NPT más dosis de la que corresponde (estando previamente muy desnutrida), se produce un efecto de hiperinsulinismo que lleva a un aumento de la captación de glucosa por parte de la célula y aumento de la síntesis proteica y glucógeno. Esto a su vez lleva a que la célula internalice fosfato, potasio y magnesio haciendo que disminuya su concentración plasmática.

Clínicamente se produce un déficit en 2-3 BFG → aumento afinidad de Hemoglobina por oxígeno, reduciendo su liberación en los tejidos y un déficit de ATP → alteración en función celular.

- Neurológicas: Irritabilidad, parestesias.
- Cardiorrespiratorias: Insuficiencia cardiaca y respiratoria, arritmias.
- Muscular: Miopatías y debilidad, íleo paralítico, en casos graves: **Rabdomiolisis**.
- Hematológicas: Hemólisis, trombopenia.

**Síndrome realimentación (SR):** Complicación más grave de la nutrición artificial por excesivo aporte calórico y agua en desnutridos graves. Característicamente asociado al déficit de electrolitos, hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia.

**Prevención:** identificar a pacientes de riesgo e iniciar aporte calórico <50% de lo calculado + suplementos vitamínicos y electrolitos.

Intervienen cambios metabólicos y fisiológicos produciendo alteraciones de electrolitos, en metabolismo de la glucosa y vitaminas y en manejo del agua corporal.

**Discusión:** La hipofosfatemia del SR típicamente aparece en los tres primeros días tras el inicio del soporte nutricional. Los factores relacionados en diversos estudios son: hipoalbuminemia, prealbúmina <110 mg/L, y área muscular del brazo inferior al percentil 5. Es probable que estos factores, más que tener un papel patogénico en la aparición de la hipofosfatemia, sólo representen la gravedad de la desnutrición previa del paciente.

#### Bibliografía:

- M.G. Goretti Penido, U.S. Alon. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol*, 27 (2012), pp. 2039-2048.
- Quesada-Gómez JM, Moreno-Moreno P. Enfermedades relacionadas con la homeostasis del fósforo y la hormona D. [Internet]. *Manual de Endocrinología y Nutrición*. 2.ª edición. [actualizado 5 Abr 2018; consultado 15 Jul 2018]. Disponible en: <http://manual.seen.es>
- Kestenbaum B, Houillier P. Disorders of Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th Ed 2019: 124-141.e1.

## 787

### IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA ELIMINACIÓN DE INTERFERENCIAS POR MACROVITAMINOSIS B12

S. Fernández-Landázuri, R. Baeza-Trinidad, M. Garrido Contreras, J. López Tobías, R. Rubio Mediavilla, D.L. Alzate Isaza, S. Sánchez Cano, I. Bernardo González.

*Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.*

**Introducción:** La hipervitaminosis\_B12 puede asociarse con enfermedades hepáticas y neoplasias malignas, principalmente. Su hallazgo no justificado desencadena consultas médicas y pruebas diagnósticas, a fin de determinar la etiología. No obstante, ciertas elevaciones se deben a la formación de complejos proteicos de unión de la vitamina B12 con inmunoglobulinas, denominados macro-B12.

**Objetivo:** Evaluar si la estrategia de detección de macro-B12 por el laboratorio tiene repercusiones clínicas y económicas en las consultas de Medicina Interna(MI).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, aprobado por el Comité Ético. La intervención del laboratorio consistió en la detección de macro-B12 mediante precipitación con polietilenglicol en los pacientes con hipervitaminosis\_B12(>1000pg/mL) y sin suplementación vitamínica\_B12.

Se compararon las características de los pacientes con hipervitaminosis\_B12 remitidos a la consultas de MI en el año anterior(PRE\_Intervención) y posterior(POST\_Intervención) a la implantación de la estrategia del laboratorio para detectar macro-B12, así como los costes asistenciales generados.

La inclusión en el estudio del paciente fue la primera analítica con hipervitaminosis\_B12(PRE o POST\_Intervención). Se realizó el seguimiento de los pacientes durante un año desde la inclusión al estudio.

Se registró el motivo de consulta, patologías asociadas, variables demográficas, de morbimortalidad y económicas.

El análisis estadístico se realizó con IMB-SPSS-Statistics-v22.

**Resultados:** La presencia de macro-B12 en nuestra población, estudiada previamente, fue del 25%.

El porcentaje global de hipervitaminosis\_B12 (>1000pg/mL) fue de 3,9% y 3,0%, PRE y POST\_Intervención respectivamente. La presencia de hipervitaminosis\_B12 en consultas de MI fue de 7,2% (61 Pacientes) y de 4,0%(36 pacientes), respectivamente.

Las características clínicas de los pacientes en el PRE y POST\_Intervención en cuanto a hipertensión arterial, dislipemia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, colestasis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria crónica, enfermedades autoinmunes, hemocromatosis, hepatopatías y enfermedad renal crónica no mostraron diferencias significativas. Se observan diferencia en la Diabetes Mellitus (PRE\_Intervención 22% & POST\_Intervención 6%;p:0,030) y anemia (PRE\_Intervención 11% & POST\_Intervención 0%;p:0,034).

Los resultados más destacados son:

	PRE_Intervención (61 Pacientes)	POST_Intervención (36 Pacientes)	p
Edad (años; media, SD)	68(14)	68(17)	0,692
Sexo (%mujeres)	64	58	0,368
Raza (%Caucásica)	95	92	0,160
Mortalidad_1año (%)	18	27,8	0,191
Tumor sólido (%)	18	8,3	0,155
Tumor hematológico (%)	8,2	19,4	0,970
Tumor sólido_hematológico (%)	24,6	27,8	0,454
Metástasis(%)	3,3	8,3	0,271
Duración estancia hospitalaria (días; mediana)	9	11,5	0,481
Solicitud nueva analítica_post hipervitaminosis_B12 (%)	78,3	63,9	0,970

	PRE_Intervención (61 Pacientes)	POST_Intervención (36 Pacientes)	p
Solicitud ecografía abdominal_post hipervitaminosis_B12(%)	23,3	11,1	0,110
Solicitud radiografía de tórax_post hipervitaminosis_B12 (%)	20	16,7	0,452
Solicitud PET_posthipervitaminosis_B12 (%)	1,7	8,3	0,147

El laboratorio realizó una inversión de 2.433€ en el año POST\_Intervención para eliminar la interferencia por macro-B12. Los costes asistenciales generados en los pacientes del estudio son los siguientes:

	PRE_Intervención (61 Pacientes)	POST_Intervención (36 Pacientes)
Consulta MI (€)	22.350	14.031
Analítica (€)	1.537	782
Ecografía abdominal (€)	826	236
Radiografía de tórax (€)	240	120
PET (€)	1.128	3.384
<b>Coste asistencial total (€)</b>	<b>26.081</b>	<b>18.553</b>

**Conclusiones:** La actuación del laboratorio es coste-efectiva, dado que consigue una reducción del 41% de las consultas en MI de pacientes con hipervitaminosis\_B12 (61 a 36pacientes), repercutiendo en un ahorro de 5.095€/año.

La intervención reduce un 0,9% la prevalencia global de hipervitaminosis\_B12, actuando en el proceso asistencial y en la identificación, aun no siendo significativa, de los pacientes con mayor morbimortalidad.

#### Bibliografía:

- Salinas M. The clinical laboratory: a decision maker hub. Clin Chem Lab Med. 2021 May 20;59(10):16341641.
- Soleimani R. Macro vitamin B12: an underestimated threat. Clin Chem Lab Med. 2020 Feb 25;58(3):408415.

## 788

### MACROVITAMINA B12: REPORTE DE UN CASO

E. Grajea González<sup>1</sup>, M. Guillén Navarro<sup>2</sup>, J. Gorrín Ramos<sup>1</sup>, E. Tejedor Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratori de Referència de Catalunya (LRC), Barcelona; <sup>2</sup>Parc de Salut Mar (PSMAR), Barcelona.

**Introducción:** La vitamina B12 actúa como coenzima de la metionina sintasa favoreciendo la formación de metionina. Esta vitamina es vital para la eritropoyesis, la preservación de la vaina de mielina de las neuronas y la síntesis de neurotransmisores.

La macrovitamina B12 es una molécula de alto peso molecular formada, principalmente, por anticuerpos unidos a este metabolito. Esta macromolécula presenta una vida media más larga que la molécula monomérica, por lo que se acumula en el suero e interfiere en el proceso analítico. El hecho que los macrocomplejos sean indistinguibles de las moléculas monoméricas en un ensayo de rutina desencadena en unos valores anormalmente elevados de la vitamina.

**Exposición del caso:** Hombre de 37 años diagnosticado con proctitis ulcerosa en 2011. En tratamiento desde entonces con masazalina oral y tópica según necesidad.

En enero de 2023, se le realiza una analítica de sangre solicitada por el servicio de Digestivo a modo de control. Analítica normal excepto por la vitamina B12 que se encuentra elevada con un resultado por encima del límite analítico de >2000 pg/mL (valores de referencia: 197-771 pg/mL). Sin alteraciones en el hemograma.

A raíz de este resultado anómalo, el médico solicita una segunda analítica para confirmar. En febrero de 2023, la analítica vuelve a dar >2000 pg/mL de vitamina B12. Entonces, el especialista programa un TC toracoabdominal para descartar neoplasia o síndrome linfoproliferativo.

La muestra sérica del paciente es escogida para un estudio descriptivo de macromoléculas que consiste en la precipitación de inmunocomplejos con polietilenglicol (PEG). Se diluye la muestra 1:5 y se determina que la concentración de vitamina B12 es de 4400 pg/mL. Se realiza la inmunoprecipitación y se analiza el sobrenadante que es donde se encuentra la vitamina B12 monomérica, la macrovitamina B12 precipita junto con el PEG. Este sobrenadante da una concentración de 262 pg/mL. El porcentaje de recuperación de vitamina B12 es de 5,95% (<45% es positivo en macrocomplejos). Esto significa que de la concentración medida en la analítica solo un 5,95% corresponde a vitamina B12 monomérica.

Se informa al médico del nuevo hallazgo y de la implicación clínica de estos resultados. Él se muestra agradecido por disponer de una explicación al resultado anómalo de su paciente y confiesa su desconocimiento sobre la existencia de este fenómeno.

**Conclusión:** Como se refleja en este caso clínico, sin el correcto cribado entre las formas macromoleculares y las monoméricas de los metabolitos se puede llegar a conclusiones y diagnósticos erróneos. Desencadenando en la realización de estudios adicionales y repercutiendo en los costes y en el bienestar del paciente. Por tanto, es necesario informar a los clínicos sobre el tema e implementar la medición de estos macrocomplejos en los laboratorios de rutina, especialmente, en aquellos casos en los que los valores no correspondan con la clínica. Para ello, son necesarios más estudios donde se determine y se consensúe el protocolo de detección de macrocomplejos, el punto de corte óptimo a partir del cual realizar esta prueba y los valores de referencia post-precipitación.

#### Bibliografía:

- Soleimani R, Favresse J, Roy T, Gruson D, Fillée C. Macro vitamin B12: an underestimated threat. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(3): 408-415. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0999>
- Wolffenbuttel BHR, Muller Kobold AC, Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Macro-B12 masking B12 deficiency. *BMJ Case Reports* CP;15(1): e247660. <https://casereports.bmj.com/content/15/1/e247660>
- Delgado JA, Pastor García MI, Jiménez NM, Petit GC, Pablo Cánaves JA, Robles J, et al. Challenges in the diagnosis of hypervitaminemia B12. Interference by immunocomplexes. *Clinica Chimica Acta*. 15 de febrero de 2023;541. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898123000694>

789

## NIVELES PLASMÁTICOS DE VITAMINA D Y CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

T. Viñambres Sánchez<sup>1</sup>, S. Muñoz Peña<sup>1</sup>, R. Venta Obaya<sup>1</sup>, A. Fernández Suárez<sup>2</sup>, Z. Corte Arboleya<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Agustín, Avilés; <sup>2</sup>Universidad de Oviedo, Avilés.

**Introducción:** Diversos estudios han sugerido la posible relación entre la 25-hidroxi-vitamina D(25OHVitD) y la secreción y resistencia a insulina. Autores como Vondra et al (2021) postulan que la capacidad de la vitamina D de mantener bajos los niveles de especies reactivas de oxígeno y citoquinas proinflamatorias así como de aumentar aquellas de acción antiinflamatoria se relaciona con la prevención de la aparición de resistencia a insulina y un mejor control glucémico en la diabetes mellitus tipo 2(DM2).

**Objetivos:** Estudiar la relación de los niveles plasmáticos vitamina D con el estado del control glucémico en pacientes con DM2.

**Materiales y método:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes con DM2 y al menos una petición en el año 2022 que incluyera los parámetros objeto de estudio: 25OHVitD y hemoglobina glicosilada(HbA1c). Tras la eliminación de valores extremos, 635 fueron incluidos en el estudio.

Las concentraciones de 25OHVitD se categorizaron como deficientes(<10ng/mL), insuficientes(10-30ng/mL) y suficientes(>30ng/mL). Se estableció como punto de corte para considerar un buen o mal control diabético niveles de HbA1c de 7%(48mmol/mol) de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association(ADA).

El tratamiento estadístico de los datos se realizó en SPSS. Para la comparación de medianas se empleó el test de Kruskal-Wallis, mientras que para el estudio de correlación entre la HbA1c y la 25OHVitD se utilizó el test de Spearman. En todos los casos se consideró como estadísticamente significativa una p<0.05.

**Resultados:** Las tablas 1 y 2 muestran la distribución de pacientes de acuerdo con los niveles de 25OHVitD así como la de buen o mal control diabético según los puntos de corte establecidos para cada categoría. Menos de un 24% de los sujetos tenían niveles adecuados de 25OHVitD, no siendo la mediana significativamente diferente en los subgrupos de pacientes establecidos según el control diabético (p=0.061).

Niveles 25OHVitD	N	MEDIANA HbA1C (Q1-Q3) (%)
Deficiencia	66	6.7(5.3-8.1)
Insuficiencia	423	6.7(5.4-8)
Suficiencia	150	6.6(5.4-7.8)

Tabla 1. Mediana y RI de HbA1c según niveles de 25OHVitD (Q1-Q3=Rango Intercuartílico).

Control diabético	N	MEDIANA 25OHVitD (Q1-Q3) (ng/mL)
Buen control	411	21(1-38)
Mal control	228	18(4-32)

Tabla 2. Mediana y RI de 25OHVitD según control diabético.



No se encontraron diferencias significativas entre las medianas de HbA1c según los niveles de 25OHVitD ( $p=0.1$ ). No se observa correlación significativa entre los niveles de 25OHVitD y el valor de HbA1c en nuestra población.

**Discusión:** Pese a que hay estudios que vinculan los niveles de 25OHVitD con el control diabético de pacientes diagnosticados de DM2, en nuestra cohorte no se observó una asociación significativa entre los niveles 25OHVitD y de HbA1c que puedan apoyar su relación con el estado glucémico de los sujetos. Se ha postulado que el vínculo entre los niveles de 25OHVitD y el control glucémico de pacientes con DM2 no es más que la relación que ambos factores tienen con la obesidad, no estando como tal relacionados entre sí. El escaso número de pacientes con niveles suficientes de 25OHVitD puede haber impedido la observación de una asociación subyacente.

#### Bibliografía:

- Vondra, K., & Hampl, R. (2021). (Vol. 42, Issue 2, pp. 203–208).

790

## VITAMINA D: ESTACIONALIDAD Y DEFICIENCIA

A.B. Fabregat Bolufer, A. Escolà Rodríguez, G. Verdú Bautista, E. Martínez Gutiérrez, N. Rico Santana, Ó. Hidalgo Muñoz, J.L. Bedini Chesa, X. Filella Pla.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** La vitamina D es una hormona lipídica con un papel fundamental en la homeostasis fosfocálcica. Además de efectos sobre el metabolismo óseo, su deficiencia se asocia con diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunes, infecciosas y neurológicas. La principal fuente es la síntesis dérmica tras exposición solar, la cual presenta marcadas variaciones durante el transcurso del año y entre diferentes latitudes geográficas. La deficiencia de 25-OH-VitD es ampliamente prevalente a nivel mundial, y el establecimiento de niveles óptimos continúa siendo objeto de debate.

**Objetivos:** Analizar el patrón estacional de la concentración de 25-OH-VitD y de su deficiencia en pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel del noreste de España durante el año 2022. Estudiar el porcentaje de deficiencia (<20ng/mL), insuficiencia (20-29,9ng/mL) y suficiencia (>30ng/mL) global y por edad.

**Material y métodos:** Se estudiaron 25.575 resultados de 25-OH-VitD sérica (16.748 mujeres; 60,8±17,1 años, 8.827 hombres; 56,9±17,1 años) analizados mediante inmunoensayo competitivo (Atellica Solution, Siemens Healthineers). Se excluyeron pacientes menores de 18 años, provenientes de Nefrología y/o sometidos a trasplante renal, y con resultados >80ng/mL por alta probabilidad de hipervitaminosis por suplementación. Los cálculos estadísticos (Stata, StataCorp) revelaron una distribución no normal de los datos (Shapiro–Wilk) y permitieron estudiar la relación entre variables cuantitativas y cualitativas (U-Mann-Whitney, Chi<sup>2</sup>-Pearson).

**Resultados:** La Tabla 1 muestra el número de muestras, concentración promedio y desviación estándar (SD) de 25-OH-VitD y porcentaje de deficiencia mensual. La diferencia en la concentración promedio de 25-OH-VitD entre el primer y tercer trimestre (mínimo marzo 23,9ng/mL; máximo septiembre 32,2ng/mL) fueron estadísticamente

significativas ( $p<0,001$ ). También lo fue el porcentaje de deficiencia (máximo marzo 13,7%; mínimo agosto 4,3%).

Tabla 1. Concentración promedio, desviación estándar (SD) y deficiencia (%) de 25-OH-VitD.

2022	25-OH-VitD		
	n	Promedio±SD(ng/mL)	Deficiencia(%)
Enero	1.931	25,9±13,1	8,9
Febrero	1.952	24,5±13,2	10,8
Marzo	2.315	23,9±13,8	13,7
Abril	2.000	26,2±14,0	10,0
Mayo	2.421	28,2±14,1	9,7
Junio	2.267	27,6±13,4	9,1
Julio	1.912	27,9±13,0	6,9
Agosto	1.444	30,0±13,4	4,3
Septiembre	2.506	32,2±14,4	6,0
Octubre	2.417	31,9±13,8	5,5
Noviembre	2.276	30,3±13,9	6,9
Diciembre	2.134	28,8±14,1	8,2

La deficiencia anual fue del 31,2%. El 38,2% de los resultados mostraron suficiencia, siendo inferior en el grupo de 18-44 años (28%) respecto al de ≥65 años (43,9%) (Tabla 2).

Tabla 2. Deficiencia (%), insuficiencia (%), suficiencia (%), concentración promedio de 25-OH-VitD y desviación estándar(SD) por grupos de edad.

Edad	25-OH-VitD			
	<20ng/mL Deficiencia (%)/n	20-29,9ng/mL Insuficiencia (%)/n	≥30ng/mL Suficiencia (%)/n	Promedio±SD (ng/mL)
18-44	35,8%/1.971	36,2%/1.990	28,0%/1.539	25,5±11,9
45-64	30,7%/3.012	31,2%/3.066	38,1%/3.742	28,2±13,8
≥65	29,3%/3.004	26,8%/2.753	43,9%/4.498	29,6±14,8
Total	31,2%/7.987	30,5%/7.809	38,2%/9.779	28,2±14,0

**Conclusiones:** Las diferencias estacionales de 25-OH-VitD entre los meses de baja y alta exposición solar (8,3ng/mL entre marzo y septiembre) y de deficiencia (9,4% entre marzo y agosto) resultaron significativas. Destacó la elevada deficiencia global (31,2%) y la mayor suficiencia en pacientes ≥65 años, presumiblemente por tratarse de población hospitalaria de mayor riesgo suplementada.

Desde una perspectiva clínica y de salud pública, es fundamental comprender la influencia de la estacionalidad de 25-OH-VitD a fin de solicitar e interpretar adecuadamente las mediciones individuales, administrar suplementación para combatir la deficiencia, altamente prevalente y asociada a enfermedades óseas y crónicas.

#### Bibliografía:

- Holick MF *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
- Stridh P *et al.* Seasonal variability of serum 25-hydroxyvitamin D on multiple sclerosis onset. *Sci Rep.* 2021;11(1):20989.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-373.

## INVESTIGACIÓN BÁSICA E INNOVACIÓN

791

## ALGORITMO ANALÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO AUXILIAR DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

J. Tortosa<sup>1</sup>, A. Quiroga Varela<sup>2</sup>, M. Piqueras Rodríguez<sup>1</sup>, J. Castillo Villalba<sup>3</sup>, L. Cubas Nuñez<sup>3</sup>, R. Gasqué Rubio<sup>3</sup>, B. Laiz Marro<sup>1</sup>, B. Casanova Estruch<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Fe, Valencia; <sup>2</sup>Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona; <sup>3</sup>Unidad de Neuroinmunología, Hospital Universitario La Fe, Valencia; <sup>4</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción:** La síntesis intratecal de IgG (SIT) restringida al sistema nervioso central es la expresión de la activación del sistema inmune humoral, y es particularmente relevante en Esclerosis Múltiple (EM). El método actualmente empleado para evidenciarla es la detección de las bandas oligoclonales (BOC), pero su determinación es tediosa y su interpretación subjetiva. Otros métodos para cuantificar SIT son el índice de cadenas ligeras kappa libres (KFLCi, de su acrónimo en inglés) o ecuaciones matemáticas como el índice de Link-Tibbling (Link) y el Reibergrama (Reiber), que ofrece el porcentaje de SIT en caso de positividad.

**Objetivos:** Estudiar la capacidad de estos métodos para predecir SIT y evaluar si pueden sustituir a las BOC en la práctica clínica diaria.

**Materiales y métodos:** Se analizaron muestras de suero y LCR de pacientes con EM y síndrome clínico aislado (CIS) (casos) y otras patologías neurológicas (controles): Los niveles de albúmina e IgG en suero y LCR se cuantificaron mediante nefelometría, y las cadenas ligeras por turbidimetría. Las BOC se detectaron por isoelectroenfoque seguido de inmunoblotting. Link fue determinado dividiendo los cocientes en LCR y suero de IgG y albúmina (Qalb). El KFLCi se expresó como la razón entre el cociente cadenas ligeras LCR/suero y Qalb. Reiber se calculó mediante el software CSF Research Tool®. Se determinó el punto de corte óptimo (PCO), sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP), negativo (VPN) y precisión (A) para Link y KFLCi. El mismo procedimiento sin el cálculo del PCO se realizó para el resto de parámetros y los siguientes algoritmos creados a partir todos ellos:

IR: KFLCi o Reiber positivo.

LR: Link o Reiber positivo.

IL: KFLCi o Link positivo.

IB: KFLCi o BOC positivo.

IRB: KFLCi o Reiber positivo. En caso de no cumplir la anterior condición, pero tener valores de IKFLCi entre 4 y positivos, la presencia de BOC se consideró SIT.

ILB: Como el anterior, pero utilizando Link en lugar de Reiber.

El análisis estadístico se efectuó con RStudio (Versión 4.1.0).

**Resultados:** Se incluyeron 99 casos (92 EMRR y 7 CIS) y 47 controles. Los PCO de Link e KFLCi óptimos y empleados para los algoritmos fueron de 0,63 y 10,7 respectivamente. Los rendimientos diagnósticos fueron los siguientes:

Ensayo/algoritmo	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	A (%)
Link	60	87	91	50	69
KFLCi	80	94	91	69	85
BOC	78	91	95	61	80
Reiber	55	98	98	49	68
IR	80	94	96	69	84
LR	64	87	91	53	72
IL	80	87	93	67	82
IB	86	91	95	75	88
IRB	87	89	95	78	88
ILB	86	74	88	71	82

Con IRB, 80 casos se detectaron mediante KFLCi; de los 19 restantes, 1 mediante Reiber y 5 con BOC, cuyo uso solo fue necesario en un 11% del total de muestras.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos reflejan la capacidad de IRB de predecir SIT reduciéndose el consumo de BOC. Ello es de especial interés para los laboratorios pequeños sin personal entrenado ni recursos suficientes.

**Bibliografía:**

- Arrambide G, The kappa free light chain index and oligoclonal bands have a similar role in the McDonald criteria, Brain, 21-145, 2022, 3931-3942.

792

## ALTERACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO VS FIB-4 Y NFS EN EL PACIENTE CON FIBROSIS HEPÁTICA

L. De La Hoz Gil<sup>1</sup>, V. O'valle Aisa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario del Henares, Coslada; <sup>2</sup>Catlab, Terrasa.

**Introducción:** La enfermedad metabólica de hígado graso (MAFLD en inglés) es una de las principales causas de daño hepático en nuestro medio. Si no se detecta a tiempo progresa a esteatohepatitis y fibrosis hepática (FH) con sus complicaciones asociadas como hipertensión portal, cirrosis o carcinoma hepatocelular. Debido a la importancia del diagnóstico precoz y la elevada prevalencia de MAFLD, el interés por encontrar marcadores de laboratorio que identifiquen a estos pacientes está a la orden del día.

**Objetivos:**

- Estudiar si la elevación de enzimas hepáticas es un marcador de alarma en pacientes con FH.
- Estudiar si los índices séricos FIB-4 y NFS (NAFLD fibrosis score) son buenos marcadores de FH.
- Analizar si estos marcadores podrían servir para identificar pacientes con sospecha de FH.

**Material y métodos:** Se ha escogido una cohorte de 88 pacientes no alcohólicos, con diagnóstico de FH moderada o avanzada por Fibroscan (resultado  $\geq$  F2) en los que se ha determinado AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina (ALP), entre otros parámetros.

Se ha analizado el comportamiento de cada una de las enzimas. Se han calculado los índices FIB-4 y NFS para ver en cuántos se obtiene un resultado positivo (diagnóstico equiparable al del Fibroscan). La fórmula del FIB-4 es Edad x AST/(Plaquetas x  $\sqrt$ ALT) y la del NFS es  $-1,675 + 0,037 * \text{edad} + 0,094 * \text{IMC} + 1,13 * \text{diabetes} (1=\text{si}, 0=\text{no}) + 0,99 * \text{AST/ALT} - 0,013 * \text{plaquetas} - 0,66 * \text{albúmina}$ .

Con FIB-4 se ha considerado negativo el <1,30; indeterminado los 1,30 a 2,67 y positivo el >2,67. Con NFS se ha considerado negativo <-1,455; indeterminados los -1,455 a 0,676 y positivos >0,676.

En cuanto a las enzimas, se ha considerado:

Normal: AST <37 U/L; ALT <49 U/L; GGT <58 U/L y ALP <116 U/L.

Ligeramente elevado: AST 38-100 U/L; ALT 50-100 U/L; GGT 59-100 U/L y ALP 117-200 U/L.

Elevado: AST, ALT y GGT >100 U/L y ALP >200 U/L.

**Resultados:**

ENZIMA	AST	ALT	GGT	ALP
NORMAL	54	62	38	69
LIGERAMENTE ELEVADO	30	20	21	17
ELEVADO	4	6	30	1

	FIB-4	NFS
POSITIVO	33 (37,5%)	26 (29,5%)
NEGATIVO	19 (21,6%)	20 (22,7%)
INDETERMINADO	36 (40,9%)	42 (47,8%)

**Conclusiones:** Las enzimas se han encontrado aumentadas en pocos pacientes (7,5% en la ALT, 5% en la AST y 1,25% en la GGT), no siendo un signo de alarma en pacientes con FH según el Fibroscan (F≥2). La única que se ha visto más elevada es la GGT, característica descrita en estudios sobre MAFLD.

El FIB-4 ha detectado al 37,5% de los pacientes con FH, mientras que el NFS al 29,5%. A pesar del importante número de indeterminados y que las cifras de detección no han resultado muy elevadas, sí lo son respecto a las enzimas a secas.

Por ello, se puede concluir que aunque queda mucho por estudiar sobre estos índices, y que por sí solos tienen poco valor, sí pueden servir como dato de alarma en pacientes en los que hay sospecha de FH y se obtiene un resultado positivo.

**Bibliografía:**

- Verónica Martín Domínguez, R. G-R. O (2013). Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólica. Revista de enfermedades digestivas, 409-420.
- Mabel Gaffigna, N.C. (2017). Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, 37-46.
- Xiao-lan Xu (2022). The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? Journal of the Formosan Association 121 (2022):454-456.

793

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE S100B Y GFAP/ UCH-L1 PARA PREDECIR EL DAÑO NEUROLÓGICO EN PACIENTES CON TCE LEVE**

I. González Hermoso, M. Escalante Reyes, P. Sirera Sirera, R. Alfayate Guerra, P. Llorens Soriano, A. Armero Jarava.

Hospital General Universitario, Alicante.

**Introducción:** El traumatismo craneoencefálico (TCE) genera un gran número de consultas en las urgencias hospitalarias, siendo la forma leve la más prevalente (1). El uso de la tomografía axial computarizada (TAC) craneal sin contraste es el método más utilizado para descartar el daño cerebral postraumático.

Debido al aumento de los costes y tiempos de espera que genera el uso del TAC en el sistema sanitario, varios grupos de investigación han analizado la utilidad de biomarcadores para descartar daño cerebral en el TCE leve.

La proteína S100 beta (S100β) es el biomarcador más evaluado, mostrando una gran sensibilidad en las primeras 6 horas postraumatismo (2). Recientes estudios han investigado el uso combinado de dos biomarcadores neuroespecíficos, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la ubiquitina hidrolasa C-terminal L1 (UCH-L1), los cuales demuestran una gran utilidad para detectar daño cerebral en el TCE en las primeras 12 horas (3).

**Objetivos:** Evaluar la capacidad de estos biomarcadores para predecir el daño intracraneal confirmado con el TAC en pacientes con TCE leve en las 6 primeras horas post-lesión.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio piloto retrospectivo y observacional para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP), tanto del S100β como del uso combinado de GFAP y UCH-L1, usando como prueba diagnóstica confirmatoria de daño cerebral el TAC.

Se incluyen pacientes con TCE leve a los que se realiza un TAC, considerándolo como positivo cualquier tipo de hemorragia intracraneal postraumática observada.

Se determinó el S100β sérico (Cobas pure, Roche diagnostics®) en el laboratorio de urgencias. Posteriormente, las muestras se congelaron a -80°C para la determinación de GFAP y UCH-L1 mediante el test TBI (Alinity i, Abbott®).

El punto de corte utilizado para S100β es 0,105 µg/L, y el test TBI se considerará positivo si uno o ambos marcadores superan el punto de corte: GFAP (>35 pg/mL) y UCH-L1 (>400 pg/mL).

**Resultados:** Entre los meses de Marzo y Mayo de 2023, acudieron 152 pacientes al servicio de urgencias con TCE leve, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

	S100β		Test TBI		TAC	
	N	%	N	%	N	%
<b>Resultados Positivos</b>	107	70,4	126	82,9	12	7,9
<b>Resultados Negativos</b>	45	29,6	26	17,1	140	92,1
<b>*N: número de pacientes.</b>						

Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPN y VPP representados en la siguiente tabla:

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN (%)	VPP (%)
<b>S100β</b>	91,7	31,4	97,8	10,3
<b>TBI</b>	91,7	17,6	96,2	8,7

**Conclusiones:** Ambas pruebas mostraron una gran sensibilidad y un elevado VPN, lo que permitiría descartar la existencia de daño intracraneal en caso de un resultado negativo.

Sin embargo, el GFAP y UCH-L1, aun siendo biomarcadores neuroespecíficos, presentaron una baja especificidad lo que podría ser debido al tamaño muestral empleado o a posibles sesgos por otros factores no

controlados en este estudio. Por otro lado, debido al mayor número de resultados negativos del S100 $\beta$  frente al test TBI, se podrían haber evitado un 29,6% del número total de los TAC.

#### Bibliografía:

- Blennow K. Traumatic brain injuries. Nat Rev Dis Primers. 2016 Nov 17;2:16084.
- Allouchery G. Clinical validation of S100B in the management of a mild traumatic brain injury: issues from an interventional cohort of 1449 adult patients. Clin Chem Lab Med. 2018 Oct 25;56(11):1897-1904
- Bazarian JJ. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. Lancet Neurol. 2018 Sep;17(9):782-789.

794

### BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PLACAS DE ATEROMA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA CAROTÍDEA

R. Losa Rodríguez<sup>1</sup>, L. Del Río Solá<sup>2</sup>, H. Gonzalo Benito<sup>2</sup>, S. Rubio Lanchas<sup>2</sup>, C. González Calabaza<sup>1</sup>, G. Rodríguez Pérez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Comarcal Santiago Apostol, Miranda de Ebro; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid; <sup>3</sup>Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero.

**Introducción:** El ictus isquémico y el ataque isquémico transitorio ocasionan el 80% de los casos de enfermedad vascular cerebral (EVC), responsable de un tercio de las muertes en los países desarrollados. La principal causa de EVC es la aterosclerosis de arterias carótidas o intracraneales.

La evolución natural de las lesiones ateroscleróticas (placas ateromatosas) con el mismo grado de estenosis difiere en los pacientes sintomáticos respecto a los asintomáticos. En ocasiones placas moderadamente estenóticas evolucionan rápidamente, mientras que otras más estenóticas permanecen asintomáticas.

Por ello, es importante conocer los factores que influyen en su progresión y en las manifestaciones clínicas. En esta línea, el estrés oxidativo (EO) provoca daños en el endotelio vascular, influyendo en el desarrollo de las placas ateromatosas.

**Objetivos:** Estudio de marcadores de EO en pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida, análisis de la situación redox y el estado del metabolismo mitocondrial en el ambiente de la placa ateromatosa y su relación con la clínica neurológica.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo donde se analizaron las placas ateromatosas de pacientes intervenidos de endarterectomía carotídea por el Servicio de Cirugía Vascular que reúnen criterios NASCET durante el 2021 (n=35). Se analizaron las variables según la morfología de la placa (vulnerable y no calcificada o estable y calcificada) y sintomatología neurológica (con síntomas o sin síntomas).

Se evaluaron la capacidad antioxidante mediante la concentración de ABTS (2,2-azino-bis (ácido 3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico), la defensa antioxidante mediante catalasa y superóxido dismutasa (SOD), el daño oxidativo mediante el daño al ADN (8-oxo-desoxiguanosina) y peroxidación lipídica (malonaldehído),

y el metabolismo energético mediante lactato. Las técnicas se realizaron mediante kits comerciales y la medición por espectrofotometría.

Se estudiaron las diferencias entre grupos (media $\pm$ DS) mediante chi-cuadrado y T-student. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v.27 aceptando como significativo un valor  $p < 0,05$ .

#### Resultados:

	NO CALCIFICADA	CALCIFICADA	p
<b>CAPACIDAD ANTIOXIDANTE</b>			
ABTS	2.635,08 $\pm$ 323,80	2.803,28 $\pm$ 223,27	0,007
<b>DEFENSA ANTIOXIDANTE</b>			
CATALASA	160,73 $\pm$ 44,97	175,13 $\pm$ 102,79	0,402
SOD	1,11 $\pm$ 0,53	1,49 $\pm$ 1,20	0,049
<b>DAÑO OXIDATIVO</b>			
DAÑO DNA	3.318,96 $\pm$ 1.919,83	2.887,15 $\pm$ 2.052,13	0,336
PEROXIDACIÓN LIPÍDICA	46,87 $\pm$ 30,81	32,45 $\pm$ 16,88	0,120
LACTATO	11,45 $\pm$ 3,28	8,57 $\pm$ 4,05	0,001

	SINTOMAS	NO SINTOMAS	p
<b>CAPACIDAD ANTIOXIDANTE</b>			
ABTS	2.698 $\pm$ 278,32	2.777,18 $\pm$ 285,00	0,43
<b>DEFENSA ANTIOXIDANTE</b>			
CATALASA	176,81 $\pm$ 92,38	146,79 $\pm$ 28,97	0,025
SOD	1,10 $\pm$ 0,79	1,77 $\pm$ 1,15	0,009
<b>DAÑO OXIDATIVO</b>			
DAÑO DNA	2.476,91 $\pm$ 1.007,22	4.393,01 $\pm$ 2.817,94	0,002
PEROXIDACIÓN LIPÍDICA	44,44 $\pm$ 28,40	32,20 $\pm$ 17,04	0,12
LACTATO	9,74 $\pm$ 3,70	9,70 $\pm$ 4,34	0,97

**Conclusión:** Se demuestra la relación entre el EO y la vulnerabilidad de la placa. Todos los marcadores analizados exponen una mayor defensa y menor afectación de daño oxidativo de las placas calcificadas respecto a las no calcificadas. Adicionalmente, se muestra que los pacientes con sintomatología neurológica presentan placas con menor capacidad y defensas antioxidantes que los pacientes asintomáticos.

Las placas calcificadas pueden permanecer estables durante décadas, mientras que las no calcificadas tienen tendencia a la rotura o erosión, produciendo con mayor frecuencia trombosis y EVC independientemente del grado de estenosis. Por tanto, el análisis del estado redox podría mejorar el conocimiento del tipo de placa ateromatosa y enfermedad carotídea estable o inestable, repercutiendo en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

#### Bibliografía:

- Brea A et al. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. Clínica e Investigación en Aterosclerosis; 2013 (25): 201-32).
- Naghavi M et al. From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: part II. Circulation 2003; 108: 1772-8.
- Gökçal E et al. Etiological classification of ischemic

stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *Acta Neurol Belg.* 2017 Sep;117(3):643-648.

## 795

### COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CREATININA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: JAFFÉ VS. ENZIMÁTICO

A. Brocal Martínez, A. Lope Martínez, A. Martí Martínez, A. Hervas Romero, H. López Escribano.

*Hospital Clínico Universitario, Valencia.*

**Introducción y objetivo:** La creatinina (Cr) es el principal biomarcador utilizado para estimar la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, existen inconsistencias en esta estimación cuando se utiliza el método químico de Jaffé o el método de la creatininasasa en la población pediátrica.

El principal objetivo de nuestro estudio fue comparar la concordancia entre las técnicas de Jaffé realizados en los equipos AU-5800 (Beckman Coulter Inc.) y Alinity ci-series (Abbott Company), así como cada uno de ellos con el método enzimático de Alinity para la medición de la creatinina.

**Métodos:** Analizamos muestras de sangre de 153 pacientes pediátricos, tanto de rutina como hospitalizados, con edades comprendidas entre 0 y 12 años, utilizando cada método y dispositivo mencionado. Los resultados obtenidos fueron comparados utilizando la regresión de Passing-Bablok y las pruebas de Bland-Altman, siguiendo criterios estadísticos.

**Resultados:** Al comparar los métodos de Jaffé de Abbott y Beckman mediante regresión de Passing-Bablok, obtuvimos una pendiente de 0.750 (IC del 95%: 0.705 a 0.813) y un intercepto de 0.243 (IC del 95%: 0.222 a 0.257). En la prueba de Bland-Altman, observamos una diferencia media de 0.154 (IC del 95%: 0.144 a 0.164).

La comparación entre el método de Jaffé de Abbott y el método enzimático, también mediante regresión de Passing-Bablok, mostró una pendiente de 0.800 (IC del 95%: 0.750 a 0.850) y un intercepto de 0.218 (IC del 95%: 0.201 a 0.235). En la prueba de Bland-Altman, se obtuvo una diferencia media de 0.141 (IC del 95%: 0.133 a 0.149).

Por último, al comparar el método de Jaffe de Beckman con el método enzimático de Abbott mediante regresión de Passing-Bablok, obtuvimos una pendiente de 1.045 (IC del 95%: 1.000 a 1.087) y un intercepto de -0.028 (IC del 95%: -0.043 a -0.010). En la prueba de Bland-Altman, se observó una diferencia media de -0.0127 (IC del 95%: -0.0185 a -0.0069).

**Conclusiones:** Aunque el método enzimático de Alinity y el método de Jaffé de Beckman pueden no ser completamente intercambiables, las pequeñas diferencias encontradas deben ser revisadas para evaluar su existencia y, en caso de ser relevantes, su significado biológico. Por otro lado, el procedimiento de Jaffé con Alinity claramente no es intercambiable con ninguno de los métodos anteriores.

#### Bibliografía:

- Stevens, L. A., Coresh, J., Feldman, H. I., Greene, T., Lash, J. P., Nelson, R. G., ... & Levey, A. S. (2007). Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(10), 2749-2757.

## 796

### DETECCIÓN DE TUMORES EN LÍQUIDOS DE LA CAVIDAD PLEURAL: EVALUACIÓN DEL ANÁLISIS CITOLÓGICO Y LA DETECCIÓN POR FLUORESCENCIA

A. Brocal Martínez, A. Lope Martínez, A. Martí Martínez, A. Hervas Romero, E. Rodríguez Borja, A. Pozo Giráldez, A. Sifre Perelló.

*Hospital Clínico Universitario, Valencia.*

**Introducción:** Los líquidos serosos en la cavidad pleural se originan a través de la ultrafiltración del plasma y su volumen puede aumentar en situaciones patológicas. El análisis citológico desempeña un papel crucial en el diagnóstico, siendo a menudo el primer método en detectar células malignas. Algunos analizadores pueden identificar células altamente fluorescentes, sugiriendo la presencia de células tumorales. Sin embargo, la fluorescencia también puede observarse en macrófagos y células mesoteliales, lo que puede generar falsos positivos. Por lo tanto, la fluorescencia es un valioso parámetro de cribado, pero se requiere establecer un punto de corte definido.

**Objetivo:** Evaluar la concordancia y el rendimiento diagnóstico de nuestro laboratorio, así como investigar la utilidad del parámetro "porcentaje de fluorescencia/100 Leucocitos" del analizador Sysmex XN.1000 (Roche Diagnostics) como indicadores de la presencia de células tumorales en los líquidos pleurales (LP).

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de las solicitudes de LP en el laboratorio durante 2022. Las variables estudiadas fueron: el análisis de los resultados del laboratorio al realizar una citocentrifugación, tinción May-Grünwald-Giemsa y revisión al microscopio; el número de células de alta fluorescencia/100 Leucocitos (HFBF%) determinado por el Sysmex XN-1000. El gold estándar fue el informe por parte de anatomía patológica (AP).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 227 líquidos pleurales (LP). De estos, se identificaron células tumorales en 52 casos según el informe de anatomía patológica (AP). A continuación, se presentan las tablas que muestran la sensibilidad (S), especificidad (E) y la probabilidad post prueba para los mejores puntos de corte.

	AUC	95% IC
HFBF% LP	0.760	0.692-0.829
Recuento Leucocitario	0.479	0.568-0.390

	S % (95% IC)	E % (95% IC)	LR (+) (95% IC)	Probabilidad Post prueba (95% IC)
Resultados del laboratorio	48.1	97.1	<b>16.83</b> (6.78-41.76)	<b>83.3</b> (66.4-92.7)
HFBF% LP				
<5%	89.77 (77.4-94.7)	46.3 (38.8-53.7)	1.67 (1.38-1.95)	32.8 (25.6-41.1)
5-26.3%	68.98 (54.8-78.6)	69.82 (62.3-76.2)	2.24 (1.67-3.00)	39.9 (30.3-50.4)
>26.3%	43.1 (30.5-56.7)	82.5 (76.1-87.4)	2.46 (1.56-3.87)	42.2 (29.8-55.7)

**Conclusiones:** Nuestro estudio revela la necesidad de mejorar la sensibilidad del laboratorio y evaluar las posibles causas. El parámetro HFBF% del Sysmex XN-1000 es útil como cribado de células tumorales en líquidos biológicos. Por debajo del 5% de fluorescencia, el valor predictivo negativo es inferior al 91%, por lo que se requiere explorar puntos de corte más bajos para mejorar el descarte de células tumorales. Estos hallazgos respaldan la necesidad de optimizar los métodos de análisis citológico y la detección por fluorescencia en la evaluación de tumores en líquidos pleurales.

#### Bibliografía:

- Martínez Pérez JA, Pérez Martín PS. La curva ROC [ROC curve]. *Semergen*. 2023 Jan-Feb;49(1):101821. Spanish. doi: 10.1016/j.semereg.2022.101821. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36155265.
- Merino, A. . Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos. Panamericana. 2020.

797

### EFFECTO DE LOS HEMATÍES Y DE LAS PROTEÍNAS TOTALES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LA CUANTIFICACIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE ALZHEIMER

I. Ortega Madueño, J. Matías-Guiu Antem, M.J. Gil Moreno, C. Rodríguez García, M.C. Cárdenas Fernández.

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

**Introducción:** Para la identificación temprana de la enfermedad de Alzheimer (EA) resulta clave el uso de biomarcadores que permitan un diagnóstico diferencial entre dicha enfermedad y otras enfermedades de tipo neurodegenerativo.

Los biomarcadores que se miden en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el diagnóstico de EA son la proteína TAU, la proteína TAU fosforilada (pTAU181) y el péptido b-amiloide 1-42 (AMIL-1-42). Este péptido se cuantifica junto al péptido b-amiloide 1-40 (AMIL-1-40) emitiéndose los resultados en forma de RATIO (b-amiloide1-42/b-amiloide1-40) para minimizar el efecto de la pérdida de proteínas por adsorción sobre los tubos del AMIL-1-42 (1).

La cuantificación de estos biomarcadores requiere un control exhaustivo de las condiciones preanalíticas. Entre otras, se deben rechazar las muestras hemorrágicas, ya que según las recomendaciones para la medición de estos biomarcadores la presencia de hematíes por una punción traumática puede afectar a su cuantificación.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de los hematíes y de las proteínas totales del LCR en la cuantificación de los biomarcadores de EA.

**Material y método:** Se realizó punción lumbar a 370 pacientes. El LCR se recogió en tubos de polipropileno y se realizó el conteo de células en cámara de Neubauer. Tras centrifugar el LCR, se cuantificaron las proteínas totales mediante colorimetría (AU5800; Beckman Coulter®). La cuantificación de los biomarcadores de EA se llevó a cabo mediante un ensayo automatizado de inmunoquimioluminiscencia (Lumipulse G600II; Fujirebio®).

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa MEDCALC, utilizándose el test estadístico U-Mann Whitney para distribuciones no paramétricas.

**Resultados:** Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla:

	Número de hematíes		
	<100 hematíes/uL	>100 hematíes/uL	
	Mediana	Mediana	
TAU	385	422	p=0.3556
pTAU181	52.8	59.1	p=0.129
AMIL1-42	780	807	p=0.051
AMIL1-40	11546	12609	p=0.068
RATIO	0.07	0.07	p=0.544
	Proteínas totales		
	<50 mg/dL	>50 mg/dL	
	Mediana	Mediana	
TAU	375	471	p=0.0094
pTAU181	51.9	63.7	p=0.0118
AMIL1-42	826	654	p=0.0006
AMIL1-40	12185	11862	p=0.749
RATIO	0.07	0.06	p=0.0021

No se observan diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los biomarcadores de EA en relación al número de hematíes presentes en el LCR.

En cuanto a los niveles de proteínas, existen diferencias estadísticamente significativas para todos los biomarcadores de EA. Por un lado, como cabría esperar, se obtienen valores significativamente más altos tanto para TAU como para pTAU181 cuando los niveles de proteínas en el LCR son más elevados. Sin embargo, se obtienen valores significativamente menores del péptido AMIL-1-42 que se traducen en un RATIO más bajo cuando los niveles de proteínas en LCR son más altos.

#### Conclusión:

El aumento de proteínas en el LCR podría estar relacionado con la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) asociado a causas fisiológicas como la edad. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, indican que los valores de los biomarcadores de EA están relacionados con el valor de proteínas totales del LCR. Por tanto, el estudio de la integridad de la BHE en determinados pacientes, fundamentalmente de edad más avanzada, podría ser clave a la hora de interpretar los resultados de los biomarcadores de EA obtenidos en dichos pacientes.

#### Bibliografía:

1. Delaby et al. Impact of CSF storage volumen on the analysis of Alzheimer's disease biomarkers on an automated platform. *Clinica Chimica Acta*. 490 (2019) 98-101.

798

### EL CACAO: COMPUESTO NATURAL ANTIOXIDANTE PARA PREVENIR O RETRASAR LA PRESBIACUSIA TRAS ESTUDIO IN VITRO

L.D.M. Rivas Chacón, C. Sánchez Rodríguez, R. Sanz Fernández.

*Hospital Universitario de Getafe, getafe.*

**Introducción:** La senescencia celular es un proceso que

induce la detención de la proliferación celular ante factores estresantes, como el daño del ADN y el estrés oxidativo. Ambos están asociados con la modulación de la sirtuina de mamíferos (SIRT), proteína desacetilasa dependiente de nicotinamida adenosina dinucleótido (NAD), que participa en la regulación de numerosos procesos celulares, incluida la senescencia. La creciente evidencia ha demostrado que SIRT es un factor fundamental para retrasar la senescencia celular y prolongar la vida del organismo. Es por ello que es un objetivo potencial para nuevas terapias contra múltiples enfermedades como es la presbiacusia.

Por otro lado, es conocido que el cacao, rico en polifenoles, es beneficioso para la salud por sus propiedades antioxidantes. En este estudio, investigamos el efecto del extracto de polifenoles de cacao (CPE) contra la senescencia celular inducida por estrés oxidativo inducida por peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in vitro.

**Material y métodos:** El estudio se realizó en tres líneas celulares auditivas de ratón, SV-k1, HEI-OC1 y OC-k3. Estas se dividen en dos grupos, control y otro tratado con 100 µM de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 hora). Previamente se trataron ambas con 5, 10 y 20 µg/ml de CPE. Después de 20 h de tratamiento con CPE, se aplicó una concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 100 µM (1 hora) a las células auditivas pertenecientes al grupo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para inducir la senescencia celular. Se evaluó el efecto protector del CPE contra el envejecimiento 24 horas después del tratamiento.

Para cuantificar la senescencia, se midió la actividad b-galactosidasa por fluorescencia.

La proliferación y viabilidad celular se midieron utilizando el kit de ensayo CyQUANT MTT por fluorescencia. El grupo control se consideró 100% de viabilidad.

Se cuantificaron los niveles de SIRT1, SIRT3, fosfo-p53 y FOXO3 mediante ensayo enzimático competitivo (ELISA).

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 19.0 mediante la prueba T de muestras pareadas. Valores de p < 0,05 indican significación estadística.

### Resultados

Los datos obtenidos de la prueba de la β-galactosidasa, muestra como el tratamiento con CPE disminuyó la senescencia inducida con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en células auditivas al 38% HEI-OC1, 15% de OC-k3 y el 25% de SV-k1 vs 71% HEI-OC1, 55% OC-k3 y 66% SV-k1 sin pretratamiento con CPE.

El cacao aumenta la expresión de SIRT1, SIRT3 Y FOXO3 en células auditivas senescentes en más de un 40% con respecto al grupo que no recibe tratamiento con CPE; así como reduce la expresión de p53. p<0.05 frente al grupo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

	HEI-OC1		OC-k3		SV-k1	
	CPE (0ug/ml)	CPE (5ug/ml)	CPE (0ug/ml)	CPE (5ug/ml)	CPE (0ug/ml)	CPE (5ug/ml)
EXPRESIÓN RELATIVA SIRT1 (%)	0.35	0.79	0.46	0.850	0.58	0.83
EXPRESIÓN RELATIVA SIRT3 (%)	0.42	0.75	0.38	0.79	0.48	0.80
EXPRESIÓN RELATIVA FOXO3 (%)	0.47	1.27	0.64	1.18	0.60	1.20
EXPRESIÓN RELATIVA P53 (%)	3.09	1.83	2.72	1.77	2.62	1.44

**Conclusión:** El CPE tiene potencial terapéutico contra la presbiacusia, presenta un papel protector contra la senescencia celular mediante la regulación positiva de SIRT1, SIRT3, FOXO3 y negativa para p53 en células auditivas.

### Bibliografía:

- Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. Nat Med. 2015 Dec;21(12):1424-35.
- Baker DJ. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature. 2011 Nov 2;479(7372):232-6.

### 799

#### ESTUDIO DE LOS BIOMARCADORES UCH-L1 Y GFAP COMO PREDICTORES DE RIESGO DE DAÑO CEREBRAL EN TCE LEVE Y SU UTILIDAD EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

A. Prados Boluda, J. Prieto Gonzalez, O. Valentín Lopez, C. Urbina Lima, I. Jiménez Rodríguez, L. Montero Herrero, N. Ivanna Loscocco, A. Porres Cubero.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Introducción:** Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) son la primera causa de daño cerebral en España, cuya clasificación se realiza en función de la escala de Glasgow. El Gold estándar para descartar daño cerebral es el TC: es una prueba costosa que requiere interpretación por radiología, demora la estadía en el servicio de urgencias y produce una radiación de unos 100mSv por paciente.

En la búsqueda de un biomarcador que permita evitar la realización de TCs innecesarios en los casos de TCEs leve, hemos estudiado el UCH-L1 y la GFAP, dos proteínas de daño neuronal y glial respectivamente. Se detectan en sangre desde instantes después del traumatismo hasta unas 12 horas después, con un VPN de casi el 99% en las series más largas.

**Objetivos:** Conocer las características de este nuevo ensayo comparándolo con el Gold Estándar, para ver su utilidad y reproducir los estudios previos en nuestra población.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 115 pacientes durante 8 meses, tomando como criterios de inclusión >18 años, Glasgow 13-15 y menos de 12 horas desde el traumatismo. Se analizaron en plasma EDTA los biomarcadores en el equipo I-STAT Alinity de Abbott Diagnostics. El resultado del test es "Positivo" cuando alguno de los dos marcadores supera los puntos de corte (GFAP <30 pg/ml y UCH-L1<200 pg/ml). Posteriormente se recogieron los datos del TC realizado y los tiempos de demora en el servicio de urgencias.

**Resultado:** Los resultados y el estudio de las características del ensayo se recogen en las siguientes tablas:

Resultado marcador	Resultado TC		Total
	Con patología	Sin patología	
Positivo	7	72	79
Negativo	0	15	15
Total	7	87	94

Indicador	Valor	(IC95%)
Prevalencia (%)	7.4	(3.05, 14.7)
Sensibilidad (%)	100	(59.0, 100)
Especificidad (%)	17.2	(10.0, 26.8)
Acuerdo global (%)	23.4	(15.3, 33.3)
Valor predictivo + (%)	8.9	(3.64, 17.4)
Valor predictivo - (%)	100	(78.2, 100)
Razón de verosimilitud +	1.21	(1.10, 1.33)

Se hizo un análisis de costes y se estudió el tiempo que estuvieron los pacientes en el servicio de urgencias.

Estudio de costes			
Precio Biomarcadores	30€	Precio TCs Craneal	190€
Biomarcadores realizados	94	TCs ahorrados en potencia	15
Total coste biomarcadores	2820€	Total ahorro en TCs	2850€

Variable	N	Media ± DT	Rango
Tiempo de estancia en el SU	86	24.7 ± 7.08	(1, 32)

**Conclusiones:** El uso conjunto de los biomarcadores de daño cerebral GFAP y UCH-L1 permite, en los pacientes con diagnóstico de TCE leve dentro de los criterios establecidos, dar el alta sin precisar la realización de un TC, con el consiguiente ahorro económico, de tiempo de estancia en urgencias y de radiación para el paciente. En nuestro caso la VPN fue del 100%, sin embargo, esto puede deberse al tamaño muestral, ya que en otros estudios con una mayor N la VPN ronda el 95% (En estos casos los falsos negativos no precisaron mayor intervención). Se deben realizar estudios con una N mayor seleccionando características clínicas como la anticoagulación para mejorar la confianza del uso de los biomarcadores en estos grupos.

#### Bibliografía:

- Bazarian, Jeffrey J., Robert D. Welch, et al. «Accuracy of a Rapid Glial Fibrillary Acidic Protein/Ubiquitin Carboxyl-terminal Hydrolase L1 Test for the Prediction of Intracranial Injuries on Head Computed Tomography after Mild Traumatic Brain Injury». *Academic Emergency Medicine* 28 <https://doi.org/10.1111/acem.14366>.
- Korley, Frederick K, Sonia Jain, et al. «Prognostic Value of Day-of-Injury Plasma GFAP and UCH-L1 Concentrations for Predicting Functional Recovery after Traumatic Brain Injury in Patients from the US TRACK-TBI Cohort: An Observational Cohort Study». *The Lancet Neurology* 21 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00256-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00256-3).
- Bazarian, Jeffrey J, Peter Biberthaler, et al. «Serum GFAP and UCH-L1 for Prediction of Absence of Intracranial Injuries on Head CT (ALERT-TBI): A Multicentre Observational Study». *The Lancet Neurology* 17 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30231-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30231-X).

No presentado



801

## EVALUACIÓN DE LA FORMACIÓN DE RESIDENTES MEDIANTE LA REALIZACIÓN DE EPA (ENTRUSTABLE PROFESSIONAL ACTIVITIES)

N. González Pereira, J. Granado Leon, E. Nieto Borrajo, C. Sánchez Hernández, S. Prieto Menchero.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

**Introducción:** El Real Decreto 183/2008 establece la evaluación de los residentes al finalizar cada año de residencia.

Dentro del programa formativo de cada especialidad se indican tanto las competencias, objetivos, conocimientos y habilidades que los residentes tienen que obtener durante su periodo de formación.

La evaluación es realizada por los colaboradores docentes en cada rotación, revisada por el tutor y se formaliza en la Comisión de Docencia anualmente.

Actualmente se sigue un modelo de formación de competencias con el objetivo de garantizar los estándares mínimos para la práctica no supervisada, pero las competencias pueden parecer demasiado alejadas de las tareas clínicas en las que se aplican, pudiendo ser por lo tanto, no óptimas para la evaluación de los residentes. (Ej. Habilidad de comunicación con los pacientes)

Para evitar esta separación nace el concepto de EPA (*Entrustable professional activities*) definiéndose como actividades profesionales críticas en una disciplina médica que deben ser evaluadas y aprobadas durante el proceso de formación especializada, siendo programadas como unidades de práctica (incluyendo conocimientos, habilidades y actitudes) que puedan ser supervisadas, evaluadas, controladas, documentadas y certificadas. (Ej. Comunicación, indicación y procedimiento para realizar una prueba funcional).

**Objetivo:** Puesta en marcha de proyecto piloto de evaluación de residentes mediante la realización de EPAs.

**Materiales y métodos:** En 2021 se crearon pruebas específicas en el sistema informático de laboratorio (no imprimibles en el informe) con el nombre de: "Residente" y "Tutor" y se definieron la utilización de las mismas.

**Tutor:** Para la evaluación de una competencia, cualquier facultativo localiza un paciente/petición que pueda ser utilizada para evaluar un EPA. Se especifica en la prueba cuales son las competencias, habilidades y objetivos. (Ej. Revisión de protocolos, realizar diagnóstico diferencial, elaboración de informe clínico de laboratorio, etc)

**Residente:** Espacio para rellenar por el residente. Indicando las acciones realizadas y la respuesta a el EPA. Puede derivar a documentos externos que deben estar identificados.

En el cabecero de ambas pruebas se dispone de un listado de las áreas del Servicio del Laboratorio (Hematología, Autoinmunidad, Urgencias, etc.) y de las siglas de los residentes.

**Resultados:** Se han realizado un total de 152 EPA en la formación de 6 residentes de nuestro servicio y 7 residentes de rotación externa.

La distribución por áreas de conocimiento y tipo de paciente de los EPA realizados:

Área de conocimiento	Número EPA
Autoinmunidad	19
Banco de Sangre	2
Bioquímica	15
Elementos Traza	2
Fertilidad	1
Genética	1
Hematología	9
Hormonas	26
Microbiología	5
Proteínas	1
Pruebas externas	2
Pruebas funcionales	55
Urgencias	14

Tipo de paciente	Número de EPA
Consultas externas	99
Hospitalización	21
Urgencias	32

**Conclusiones:** El desarrollo de EPAs vincula el desarrollo de los conocimientos teóricos y la aplicación de la práctica clínica de manera progresiva.

Los EPA permiten evaluar al residente por la evolución de los conocimientos, su capacidad de estudio del paciente, comprensión y visión general de la situación clínica, el discernimiento de su propia capacidad y su disposición a solicitar ayuda para mejora su aprendizaje y garantizar un proceso de retroalimentación formativa.

### Bibliografía:

- Bonnie LHA. Entrustable professional activities in longitudinal clinical programmes. *Med Educ.* 2022;1-3. doi:10.1111/medu.14874
- Cotta CV, Ondrejka SL, Nakashima MO, Theil KS. Pathology Residents as Testing Personnel in the Hematology Laboratory. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 Jul 1;146(7):894-902. doi: 10.5858/arpa.2020-0630-OA. PMID: 34619751.
- ten Cate O, Scheele F. Competency-based postgraduate training: can we bridge the gap between theory and clinical practice? *Acad Med.* 2007 Jun;82(6):542-7. doi: 10.1097/ACM.0b013e31805559c7. PMID: 17525536.

802

## EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE AMILOIDE A SÉRICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SU CORRELACIÓN CON BIOMARCADORES CEREBROESPINALES

L. Carrasco Parrón, I. González Martínez, J. Cabanes Madrid, A.M. Fernández Del Pozo, C. Cueto-Felgueroso Ojeda, E.A. López Jiménez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Se trata de un trastorno neurodegenerativo caracterizado por deterioro cognitivo progresivo y lesión por  $\beta$ -amiloide.

En los últimos años, además del empleo de técnicas de imagen, se ha introducido la determinación de biomarcadores como  $\beta$ -amiloide 1-42 (A $\beta$ 42), tau total (tTau) y tau fosforilada (pTau) en líquido cefalorraquídeo, formando parte de los algoritmos de decisión diagnóstica de la EA.

La inflamación juega un papel importante en la muerte neuronal y la progresión de la enfermedad. Recientemente, se ha señalado la acumulación de amiloide A sérico (AAS) en el cerebro tras atravesar la barrera hematoencefálica, como posible causa de exacerbación de la inflamación neuronal relacionada con la EA, en condiciones de abundante amiloide. Por otro lado, también se ha señalado su efecto disminuyendo la hiperfosforilación de tau por activación de la microglía y liberación de IL-10. Pero, ¿son estos cambios medibles en suero o LCR?

**Objetivos:** Estudiar las concentraciones de AAS en suero y LCR de pacientes con sospecha diagnóstica de EA apoyada o no por los biomarcadores A $\beta$ 42, pTau, tTau y el ratio pTau/A $\beta$ 42.

Evaluar la correlación a AAS con el resto de biomarcadores empleados en EA.

**Material y método:** Se midió AAS en muestras de suero y LCR correspondientes a 11 pacientes, en el analizador Maglumi 2000 de Snibe Diagnostic. De la muestra analizada, 8 presentaban concentraciones disminuidas de A $\beta$ 42 y aumentadas de tTau y pTau (analizadas en cobas e602 de Roche Diagnostics), apoyando la sospecha diagnóstica de EA, mientras que los otros 3, presentaban concentraciones normales de dichos biomarcadores. Dado que las distribuciones eran normales, se aplicó una prueba t para dos muestras independientes, considerando un valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo.

#### Resultados:

	Resultados consistentes con la presencia de EA (n=8)	Resultados no consistentes con la presencia de EA (n=3)	p-value
AAS suero (mg/L)	26,37[-28,64-81,39]	6,76[-1,97-15,49]	0,5964
AAS LCR (mg/L)	0,44[-0,02-0,89]	0,25[-0,16-0,67]	0,5888
A $\beta$ 42 (pg/mL)	543,69[349,03-738,34]	1347,67[986,91-1708,43]	0,0004
pTau (pg/mL)	26,14[17,57-34,71]	16,67[10,45-22,88]	0,1592
tTau (pg/mL)	334,12[219,44-448,81]	267,67[103,44-431,90]	0,4522
Ratio pTau/A $\beta$ 42	0,052[0,04-0,07]	0,013[0,01-0,02]	0,0063

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, excepto para A $\beta$ 42 y el ratio pTau/A $\beta$ 42. Sin embargo, sí observamos un AAS aumentado en suero (VR  $< 10$  mg/L) en aquellos pacientes con mayor sospecha diagnóstica de EA.

**Conclusiones:** La concentración de AAS en suero y LCR de pacientes con sospecha de EA apoyada por otros biomarcadores cerebroespinales, es visiblemente superior a la de aquellos pacientes con biomarcadores de EA negativos. Por otro lado, en caso de que el AAS formase también placas

a nivel cerebral, cabría esperar concentraciones disminuidas respecto a las de suero, circunstancia más notable en aquellos pacientes con biomarcadores cerebroespinales positivos para EA.

Sin embargo, y probablemente debido al tamaño muestral, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la concentración de AAS en suero y LCR de ambos grupos.

#### Bibliografía:

- Liu J. Suppression of LPS-induced tau hyperphosphorylation by serum amyloid A. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 2;13:28.
- Jang S. Serum amyloid A1 is involved in amyloid plaque aggregation and memory decline in amyloid beta abundant condition. *Transgenic Res*. 2019 Dec; 28(5-6):499-508.
- Sperling RA. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92.

### 803

#### EVALUATION OF THE HEAVY-LIGHT CHAIN ASSAY IN MONITORING MM PATIENTS TREATED WITH MOAB DARATUMUMAB-BASED THERAPEUTIC REGIMENS

C. Agulló Roca<sup>1</sup>, N. Puig Morón<sup>1</sup>, M.V. Mateos Manteca<sup>1</sup>, J.F. San Miguel Izquierdo<sup>2</sup>, J.J. Lahuerta Palacios<sup>3</sup>, S. Castro Sánchez<sup>1</sup>, J.J. Pérez Morán<sup>1</sup>, T. Contreras Sanfeliciano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; <sup>3</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introduction and aims:** Daratumumab (D) is a human IgGk1 monoclonal antibody targeting CD38, successfully adopted for Multiple Myeloma (MM) treatment. However, a D-band is often seen in the serum electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE), potentially impacting their interpretation and response assessment. The Heavy-Light chain assay (Hevylite®, HLC) allows to separately measure Ig-K and Ig-L specific pairs and has proved to solve SPE/IFE limitations when measuring monoclonal proteins (MP) beta-migrating, on strong polyclonal backgrounds, or oligosecretory disease. However, there is very limited information on the impact of D on the HLC-GK levels or the HLC GK/GL ratios (rHLC) in patients receiving D.

**Materials and methods:** SPE and IFE were routinely performed on the V8 and SAS-3 analyzers (Helena Laboratories) in 13 MM patients (10 IgG, 1 IgA, 2 LCMM,) receiving a D-containing regimen subcutaneously in our center according the standard dose and schedule. 112 follow-up samples were evaluated. IFE was considered to be negative when GK bands were safely attributed to D by using DIRA test (Hydrasys, Sebia), Mass Spectrometry or based on the previously determined migration region. HLC IgG-K and IgG-L specific-pairs were measured on all serum samples using Optilite (Binding Site). HLC GK/GL ratio were considered normal when falling inside the established reference range (0,98-2,75), and also when both HLC-GK and HLC-GL levels were below the respective lowest limit of normality.

**Results:** As expected, HLC GK/GL ratios were abnormal in all IgG MM patients (6/6) at baseline and normal in the rest. We analyzed the samples obtained during treatment from patients with IgGL, IgA and LCMM, and as such considered the “control group”. In samples from IgA and LCMM patients, all of them had normal rHLC, even when D-bands were obviously present on IFE in the majority of them (36/49) and therefore demonstrating that D does not seem to significantly increase the IgG-K levels nor alter the rHLC. Interestingly, all IgA and LCMM samples had suppressed IgG-K levels (26/36 severely suppressed), further showing that D does not seem to confound IgG-K levels nor the rHLC GK/GL ratios. The 9 follow-up samples from IgGL MM patients showed abnormal HLC GK/GL ratios and they were also positive by SPE/IFE. In consequence, there was a 100% agreement between SPE/IFE and rHLC in this control group of samples from IgG L, IgA and LCMM patients.

Regarding the 42 samples from IgGK MM patients, 4 had abnormal rHLC and quantifiable MP by SPE being the rest of them of all IFE negative and with a normal HLC GK/GL ratio.

**Conclusion:** MP follow-up by SPE/IFE is recommended by the International Myeloma Working Group to assess treatment response in MM. In patients with IgGK receiving D it is crucial to discriminate between the patient MP and D-bands during IFE interpretation, especially when reaching VGPR. Our preliminary results show that HLC GK/GL ratios might be a valuable tool to monitor these patients since D does not seem to alter GK/GL ratios, and therefore, could be used to solve potential D-interferences and to correctly assign response categories.

#### Bibliografía:

- Ríos-Tamayo R, Puig N, Algarín M, et al. The Current Role of the Heavy/Light Chain Assay in the Diagnosis, Prognosis and Monitoring of Multiple Myeloma: An Evidence-Based Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2020. Published 2021 Oct 30. doi:10.3390/diagnostics11112020

804

## IMPLICACIONES DEL MANEJO DE RED NEURONAL EN LA REVISIÓN AUTOMATIZADA DEL PROTEINOGRAMA SÉRICO

D. Fatela-Cantillo, J. Montenegro-Martínez, J.L. Rubio-Prieto, J.Á. Noval-Padillo, J.M. Guerrero-Montávez.

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

**Introducción:** Las aplicaciones de la inteligencia artificial (IA) en el ámbito del Laboratorio clínico crecen de manera exponencial en los últimos años. Por lo tanto, cada vez será más frecuente que el profesional de Laboratorio tenga que validar en su entorno a sistemas expertos, basados en razonamiento profundo, algoritmos de decisión y redes neuronales y calibrar las implicaciones de la introducción de este tipo de herramientas en la rutina diaria. Nuestro objetivo fue validar una herramienta de IA y comparar su desempeño frente a la inspección visual diaria de trazados electroforéticos de proteínas séricas (SPE) realizada por varios observadores con diferentes grados de experiencia y definir las ventajas y limitaciones encontradas en este proceso.

**Material y métodos:** En estudio de validación se utilizaron 892 trazados electroforéticos que fueron

inspeccionados visualmente por 4 observadores con diferente grado de especialización y en paralelo por la red neuronal (NEUROSOFT). Este sistema experto está integrado en el software Phoresis (Sebia SA, Evry, París, Francia) basado en IA y compuesto de 6 redes neuronales (una por cada fracción del proteinograma: albumina, alfa1, alfa2, beta1, beta2, y gamma) que fue diseñada para el análisis de patrones de SPE en dos modos de análisis (cualitativo y mixto). Previamente, los patrones de SPE fueron analizados en Capillarys 3 Tera de Sebia. Los puntos analizados incluyeron preguntas sobre qué aspectos fueron reforzados en la práctica diaria, revisión de estudios de entrenamiento, validación en otros contextos, confianza en etiquetas de normalidad/anormalidad de trazados, estándar de referencia empleado, toma de decisiones del algoritmo de IA, contexto de aplicación, publicidad y comparación con expertos en el área. El análisis estadístico fue realizado en SPSS v 19.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

**Resultados:** Se obtuvo pleno consenso en tan solo 443 (49.8 %) de los trazados electroforéticos con 345 casos en grupo etiquetado como normal y 96 en grupo anormal, entre observadores y Neurosoft en modo mixto de análisis recomendado por Sebia. El grado de concordancia medido como kappa de Cohen entre observadores, osciló entre 0,675-0,680. Las matrices de confusión obtenidas para los cuatro observadores en modo mixto de análisis presentaron los siguientes porcentajes de sensibilidad 100, 98,4, 97,6 y 95,6 con una baja especificidad 52,1, 51,0, 48,5 y 46,7. Los aspectos reforzados de uso de NEUROSOFT fueron la mejora en el tiempo de análisis, respuesta y validación de los trazados (1 hora diaria para una actividad media de 200 proteinogramas/día) y la limitación más evidente fue no disponer de evaluación alternativa por experto externo para comparar resultados con nuestros observadores con distintos grados de experiencia.

**Conclusiones:** Neurosoft permite la selección de curvas anormales que requieren inspección visual detallada, con ahorro considerable de tiempo en revisión de curvas normales. Su implementación también apoya la uniformidad en el entrenamiento de trazados electroforéticos, para diferentes observadores, y se postula como interesante opción para su introducción en los laboratorios clínicos con carga media-alta. Como desventaja se indica la concepción del software como caja negra con baja accesibilidad a funcionamiento del algoritmo por parte del usuario.

#### Bibliografía:

- Altinier S, Sarti L, Varagnolo M, Zaninotto M, Maggini M, Plebani M. An expert system for the classification of serum protein electrophoresis patterns. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(10):1458-63.
- Borrillo F, Infusino I, Birindelli S, Panteghini M. Use of Neurosoft expert system improves turnaround time in a laboratory section specialized in protein diagnostics: a two-year experience. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2021;59(9):E367-E9.
- Carobene A, Cabitza F, Bernardini S, Gopalan R, Lennerz JK, Weir C, et al. Where is laboratory medicine headed in the next decade? Partnership model for efficient integration and adoption of artificial intelligence into medical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2023;61(4):535-43.

805

**INTERVALOS DE REFERENCIA DE VITAMINA B12 POST-PEG**

J.A. Delgado Rodríguez, M.I. Pastor García, G. Costa Petit, N. Márquez Jiménez, A. Regís Perelló, S. Sánchez Asis, M. Santés Berto, P. Argente Del Castillo Rodríguez.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** La mayoría de las solicitudes de vitamina B12 total en sangre están orientadas a la búsqueda de una deficiencia. Sin embargo, según la bibliografía, se encuentran inesperadamente niveles elevados de cobalamina entre un 7-17% de los pacientes estudiados con sospecha de déficit. En ausencia de suplementación, altas concentraciones de cobalamina pueden reflejar una alteración en su metabolismo o una interferencia analítica. En esta línea las interferencias mediadas por anticuerpos son relativamente frecuentes en los inmunoensayos de vitamina B12 total (factor reumatoide, anticuerpos heterófilos, anticuerpos antifactor intrínseco, macrocomplejos de vitamina B12, etc).

El establecimiento de intervalos de referencia tras eliminar las citadas interferencias mediante la precipitación con polietilenglicol (PEG), se convierte en crucial para la correcta interpretación de los resultados de vitamina B12.

**Objetivos:** Nuestro objetivo principal fue obtener intervalos de referencia de población adulta ( $\geq 15$  años) para vitamina B12 tras precipitación con PEG.

**Material / Métodos:** Estudio prospectivo entre julio 2022 y diciembre 2022. Se consideraron todas las solicitudes de laboratorio de Atención Primaria de personas  $\geq 15$  años si incluían vitamina B12, y los resultados hematimétricos, función hepática y función renal estaban dentro de sus respectivos intervalos de referencia.

Se revisaron las historias clínicas y se excluyeron aquellos individuos que presentaban suplementación con vitaminas B12 o folato, alguna patología o tratamiento que pudiera ocasionar trastornos del metabolismo de la cobalamina, embarazadas e individuos que presentaban clínica neurológica.

Por otro lado, se excluyeron aquellos individuos cuyo resultado de vitamina B12 presentó interferencia mediada por anticuerpos en el inmunoensayo Alinity i (Abbot Diagnostics) [vitamina B12 tras precipitación de PEG  $< 60\%$  del valor original (punto de corte establecido en estudio pre in house)].

Todas las muestras de suero fueron sometidas a precipitación con PEG. Para este propósito se mezclaron 200  $\mu$ L de suero con 200  $\mu$ L de solución de PEG 6000 al 25%.

Las muestras se mezclaron y centrifugaron a 2200g durante 15min. Se midió la concentración de Vitamina B12 en el sobrenadante. El porcentaje de recuperación de vitamina B12 después de la precipitación con PEG se calculó de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Recuperación (\%)} = \frac{2x[\text{B12 postPEG}]}{[\text{B12 prePEG}]} \times 100$$

Finalmente, se realizó la determinación de ácido metilmalónico (MMA) urinario [mmol MMA/mol creatinina (orina)] a todos los individuos que cumplían con los criterios anteriores. Se incluyeron sólo aquellos individuos cuyos resultados se encontraban dentro de los intervalos de referencia para esta magnitud.

Se realizó un test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para la variable vitamina B12 postPEG. Dada la normalidad de la distribución, se determinó el intervalo de referencia mediante cálculo no paramétrico (percentil 2.5 - percentil 97.5).

**Resultados:** Durante el período evaluado se incluyeron 488 individuos. El % de recuperación osciló entre el 60 - 107% con un promedio de precipitación del 10%. Se consideró como límites de referencia para vitamina B12 postPEG: Límite Inferior 160 pg/mL; Límite Superior 685 pg/mL.

**Conclusiones:** El establecimiento de intervalos de referencia de vitamina B12 postPEG permitirá una correcta interpretación del status de dicha vitamina reduciendo el número de pruebas adicionales y evitando acciones médicas incorrectas.

**Bibliografía:**

- Soleimani R, et al. Macro vitamin B12: an underestimated threat. Clin Chem Lab Med. 2020;58(3):408-415.
- Delgado JA, et al. Challenges in the diagnosis of hypervitaminemia B12. Interference by immunocomplexes. Clin Chim Acta. 2023;541:117267.
- Remacha AF, et al. Immune complexes and persistent high levels of serum vitamin B12. Int J Lab Hematol. 2014;36(1):92-7.

806

**LOS CRITERIOS DE LIGHT Y LA IMPORTANCIA DE CLASIFICAR LOS EXUDADOS COMO CONCORDANTES Y DISCORDANTES**

L. Morell Jurado, L. Cervera Palou, S. Torres Mateos, M. Sagredo Rio.

*Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo.*

**Introducción:** Los derrames pleurales (DP) son el resultado de la acumulación de líquido en el espacio pleural. El abordaje diagnóstico del líquido pleural (LP) comienza por distinguir entre un exudado y un trasudado. Los criterios de Light son el método tradicional para diferenciar entre estos dos tipos de derrames. Un DP cumple criterios de exudado cuando cumple al menos uno de estos tres puntos:

- *Proteínas LP/ Proteínas suero*  $> 0,5$ .
- *LDH LP/ LDH suero*  $> 0,6$ .
- *LDH LP*  $\geq 2/3$  del límite superior del valor normal en suero (150 mg/dL)

Estos criterios presentan elevada sensibilidad para distinguir exudados, pero una baja especificidad, clasificando muchos trasudados erróneamente como exudados.

Los derrames que cumplen los criterios de Light para proteínas y LDH se denominan EXUDADOS CONCORDANTES. Los derrames que cumplen los criterios de Light solo para proteínas o LDH reciben el nombre de EXUDADOS DISCORDANTES.

**Objetivos:** Estudiar en una serie de 79 LP, la sensibilidad y especificidad de los criterios de Light, así como la concordancia con el diagnóstico final de exudados concordantes y discordantes.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo- retrospectivo de una selección de 79 LP. Para ello se han recogido los datos de proteínas totales y LDH en LP y suero para ver el grado de cumplimiento de los criterios de Light. Además, se ha buscado en la historia clínica para saber la etiología final

del DP. De los 79 LP seleccionados, 57 fueron clasificados como exudados y 22 como trasudados por la historia clínica. Solo han sido incluidos aquellos LP con diagnóstico etiológico de certeza.

#### Resultados:

LP EXUDADOS (n=57)			
EXUDADOS POR CRITERIOS DE LIGHT	54	EXUDADO CONCORDANTE	42
		EXUDADO DISCORDANTE	12
TRASUDADOS POR CRITERIOS DE LIGHT	3		

LP TRASUDADOS (n=22)			
EXUDADOS POR CRITERIOS DE LIGHT	10	EXUDADO CONCORDANTE	4
		EXUDADO DISCORDANTE	6
TRASUDADOS POR CRITERIOS DE LIGHT	12		

Sensibilidad Criterios de Light	Especificidad Criterios de Light
95%	55%
	Concordancia con el diagnóstico final (%)
Exudados Concordantes	82
Exudados Discordantes	73

**Conclusiones:** Los criterios de Light en nuestra población de estudio han presentado una sensibilidad del 95% para diagnosticar exudados con una especificidad del 55%. Los criterios de Light clasifican algunos trasudados como exudados, asumiendo un incremento en los falsos positivos, con el fin de diagnosticar la mayor parte de los exudados debido a las repercusiones diagnósticas y terapéuticas de este tipo de líquidos.

No obstante, no tendrá el mismo rendimiento diagnóstico un exudado concordante que uno discordante ya que los exudados concordantes son más concluyentes. Por ello, el hecho de clasificar los exudados como concordantes y discordantes puede aportar mucha información al diagnóstico final.

#### Bibliografía:

- L. Ferreiro, R. Sánchez-Sánchez, L. Valdés. Concordant and Discordant Exudates and Their Effect on the Accuracy of Light's Criteria to Diagnose Exudative Pleural Effusions, *The American Journal of the Medical Sciences*, 352: 549-556, 2016.
- JM. Porcel. ABC del líquido pleural, *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 11: 77-82, 2010.

807

## METAMODELO DE APRENDIZAJE AUTOMATIZADO PARA LA PREDICCIÓN DE BANDAS OLIGOCLONALES EN EL LCR

P. Hernández Vicente<sup>1</sup>, M. Lago Lorenzo<sup>2</sup>, M.E. Domínguez Pérez<sup>2</sup>, J.L. Hernández Domínguez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Coren, Ourense; <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense.

**Introducción:** El aprendizaje automatizado o Machine Learning (ML) se basa en el entrenamiento de un algoritmo matemático para el reconocimiento de diferentes patrones y la predicción de nuevos casos (1). El laboratorio clínico es un ámbito idóneo para el uso del ML debido a la gran capacidad de generación de datos. Los metamodelos (MM) de algoritmos, potencialmente, pueden mejorar la predicción de los modelos aislados (2).

La presencia de bandas oligoclonales de IgG (BOC) en el LCR es uno de los criterios revisados de McDonald en 2018 para el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple (EM) (3). La aplicación del ML para la predicción de las BOC podría evitar el análisis lento, laborioso, de sensibilidad variable y sujeto a cierto grado de subjetividad de las BOC por isoelectroenfoque.

**Objetivos:** Elaborar un MM predictivo de la presencia de BOC en LCR basado en ML supervisado a partir de datos bioquímicos y demográficos. Comparación con un algoritmo basado en el índice kappa (i-KL) previamente validado en nuestro laboratorio e identificación de las variables más relevantes.

**Material y Método:** Estudio retrospectivo de 418 pacientes con solicitud de BOC en nuestro laboratorio entre febrero-2018 y marzo-2023.

**Variables:** edad, sexo, cociente de albúmina (c-ALB), Icr-KL, i-KL, i-IGG, integridad barrera hematoencefálica (BHEN).

#### Métodos analíticos:

Analito (suero/LCR)	Método	Instrumento
Albúmina/ IgG	Nefelometría	Image-800 (Beckman-Coulter)
Cadenas ligeras libres Kappa	Turbidimetría	Optilite (The Binding-Site)
BOC	Isoelectroenfoque	G-26 (Biometa-Sebia)

**Tabla 1.** Descripción de los métodos analíticos.

Algoritmos: Neural net (NNET), Random Forest (RF) y Support Vector Machines (SVM).

Partición: El 75% (n=314) se utilizó como subgrupo aleatorio de entrenamiento y el 25% (n=104) como subgrupo de validación (idénticos para todos los algoritmos). Entrenamiento (50 bloques-50 veces), validación cruzada (10x) y optimización de parámetros maximizando la exactitud.

Evaluación: área bajo la curva ROC (AUC), matriz de confusión, sensibilidad (sd), especificidad (ed), valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), exactitud (e), tasa de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN).

Algoritmo de referencia (REF): cribado positivo (i-KL>69), cribado negativo (Icr-KL≤0,3 mg/L ó i-KL≤3).

MM: conjunto de votación equiponderada y umbral positivo para la votación unánime de todos los algoritmos.

Se han utilizado los programas IBM-SPSS.25 y el paquete Caret (RStudio®).

#### Resultados:

Algoritmo	AUC (ds)	Cribado	e	sd	ed	VPP	VPN
REF	0,978 (0,013)	71%	0,986	0,923	1,000	1,000	0,984
NNET	0,973 (0,017)	100%	0,933	0,938	0,931	0,857	0,971
RF	0,979 (0,015)	100%	0,923	0,938	0,917	0,833	0,971
SVM	0,983 (0,011)	100%	0,962	0,969	0,958	0,912	0,986
MM	0,982 (0,015)	100%	0,963	0,941	0,973	0,941	0,973

**Tabla 2.** Comparación de los algoritmos (n=104).

FP: MM (REF): 3% (0%).

FN: MM (REF): 6% (7%).

**Conclusiones:** El MM obtenido criba el 100% de las muestras y permite una predicción rápida y fiable de las BOC con exactitud ligeramente inferior a la del algoritmo de comparación. Las variables más relevantes en todos los algoritmos son i-Kappa y Icr-KL.

La incorporación de otras variables (clínicas, analíticas y radiológicas) podría ayudar a mejorar el diagnóstico y a la toma de decisiones en la EM.

#### Bibliografía:

1. Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, Howell LP, Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad Pathol.* 2019.
2. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Soft.* 10 de noviembre de 2008;28(5):1-26.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetsee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 1 de febrero de 2018;17(2):162-73.

808

### MIRNA INTERFERENCE CHANGES THE CYTOKINE RESPONSE AFTER A PROINFLAMMATORY STIMULUS IN VITRO

G. Sanchez-Helguera, R. Herrero, A. Ferruelo, R. Murillo, M. De Paula, A. Barreiro, J.Á. Lorente.

*Hospital Universitario de Getafe, Getafe.*

**Introduction:** In Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolar epithelial cells release cytokines and chemokines that contribute to inflammation in the alveoli by activating resident alveolar macrophages and promoting leukocyte migration into the lung. MicroRNAs regulate gene expression and could modulate inflammatory responses.

**Objectives:** Our objectives were: 1) to identify microRNAs expressed by human alveolar epithelial cells, and 2) to determine the role of those microRNAs in the expression of cytokines/chemokines by these cells under a proinflammatory stimulus in vitro.

**Methods:** Monolayers of human primary alveolar epithelial cells (HAEPiCs) were treated with IL-1 $\beta$  (1 ng/mL) for 15 hours. In these cells, we measured the expression of several miRNA candidates (RT-qPCR), caspase 3 activity (enzymatic assay) and cell viability (resazurin method). The expression of cytokines and chemokines were measured in the supernatant (ELISA). Then, the expression of two miRNAs identified, miR 146a-5p and miR 155-3p, were modulated by cell transfection with a miR 146a-5p inhibitor (5 nM) or a miR 155-3p mimic (0.1 nM), respectively. The expression of these miRNAs, the activity of caspase-3, cell viability and cytokine expression were also measured. Statistical analysis: one-way ANOVA,  $p$  value < 0.05 was considered statically significant. Each experiment was performed in triplicate.

**Results:** Compared with control, incubation with IL-1 $\beta$  increased miR 146a-5p and reduced miR-155-3p expressions in HAEPiCs in vitro. Also, it increased the expression of IL-6, IL-8, and MCP-1 and decreased TGF- $\beta$ 1 concentration, with no changes in caspase 3 activity or viability. Transfection of IL-1 $\beta$ -treated HAEPiC with miR 146a-5p inhibitor attenuated the elevated expression of IL-8 induced by IL-1  $\beta$ , without causing changes in the other cytokines, and reduced

caspase-3 activity. Transfection of IL-1 $\beta$ -treated HPAEPiC with miR 155-3p mimic attenuated the increased expression of IL-6 and IL-8 and enhanced the elevated expression of MCP-1 induced by IL-1 $\beta$  but did not change the activity of caspase-3. No changes in cell viability were observed in any condition compared with their corresponding controls.

**Conclusion.** Under IL-1 $\beta$  stimulus, miR 146a-5p and miR 155-3p modulate the cytokine/chemokine expression of human alveolar epithelial cells in vitro. These miRNAs could be used as biomarkers and constitute potential therapeutic targets in the pathogenesis of ARDS, as well as in other pulmonary inflammatory diseases.

#### Bibliografía:

1. Han Y, Li Y, Jiang Y. The Prognostic Value of Plasma MicroRNA-155 and MicroRNA-146a Level in Severe Sepsis and Sepsis-Induced Acute Lung Injury Patients. *Clin Lab [Internet].* 2016 [cited 2020 Nov 21];62(12/2016). Available from: <http://www.clin-lab-publications.com/article/2342>
2. Zhu Z, Liang L, Zhang R, Wei Y, Su L, Tejera P, et al. Whole blood microRNA markers are associated with acute respiratory distress syndrome. *ICMx [Internet].* 2017 Dec [cited 2020 Nov 21];5(1):38. Available from: <https://icmexperimental.springeropen.com/articles/10.1186/s40635-017-0155-0>
3. Jiang K, Yang J, Guo S, Zhao G, Wu H, Deng G. Peripheral Circulating Exosome-Mediated Delivery of miR-155 as a Novel Mechanism for Acute Lung Inflammation. *Molecular Therapy [Internet].* 2019 Oct [cited 2022 Sep 7];27(10):1758–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001619303156>

809

### OBTENCIÓN DE VALORES DE REFERENCIA PARA LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TRANSFERRINA MEDIANTE BIG DATA

A. Gisbert-Alonso, L. Martínez-Zamorano, D. Ceacero-Marín, I. Cachón-Suárez, R. Navarro-Badal, M.J. Castro-Castro.

*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** La transferrina tiene un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías asociadas al metabolismo del hierro.

Actualmente, nuestros valores de referencia (VR) son adoptados del fabricante: (25,2-45,4)  $\mu$ mol/L. Puesto que la mayoría de decisiones clínicas se sustentan en resultados de laboratorio, es importante disponer de VR propios, acordes a la población y metodología utilizada.

**Objetivos:** Estimar los VR para la concentración sérica de transferrina mediante análisis *Big Data*.

**Material y métodos:** Se exportó una base de datos con concentraciones séricas de transferrina de atención primaria del año 2022. Se excluyeron pacientes con diagnóstico/sospecha de anemia, microcitosis y concentraciones de proteína C-reactiva >5mg/L. El tratamiento de datos se realizó con Matlab2023a (MathWorks).

Los datos no seguían una distribución normal según la prueba de Kolmogórov-Smirnov, por lo que el intervalo de referencia vendrá dado por los percentiles 2,5 (P2,5) y 97,5 (P97,5) de la distribución.

Se evaluó la necesidad de realizar particiones (sexo/

edad) según los criterios de Lahti, A. *et al.* (1). Estos establecen que *i* subgrupos pueden describirse mediante los VR del grupo *j* (conjunto de *i* subgrupos), siempre y cuando el porcentaje de datos de cada subgrupo *i* que queda fuera de los VR del grupo *j* no sea  $\leq 0,9\%$  y  $\geq 4,1\%$ .

Se dividieron los datos en intervalos de 10 años de edad. Gradualmente, estos subgrupos se fueron combinando y comparando con el grupo común que los contenía. Todos los subgrupos incluidos en el grupo común debían cumplir los requisitos anteriormente expuestos (1). En caso de añadir algún subgrupo que hiciera incumplir los requisitos, se cerró el grupo de partición y se traspasó este último subgrupo a un nuevo grupo de partición, empezando nuevamente el proceso.

**Resultados:** Partimos de una base de datos ( $n=35.384$ ) que, tras aplicar criterios de exclusión, se redujo a 13.132 datos. En la Tabla 1 se muestran los VR obtenidos.

**Tabla 1.** Valores de referencia en grupos comunes (GC) y subgrupos partidos por sexo/edad que cumplen criterios de partición.

	n	P2,5 ( $\mu\text{mol/L}$ )	P97,5 ( $\mu\text{mol/L}$ )	% datos <P2,5 del GC	% datos >P97,5 del GC
<b>Partición por sexo</b>					
<b>Todos (GC)</b>	<b>13.132</b>	<b>22,9</b>	<b>43,3</b>		
Hombres	4.313	22,9	42,7	2,4	1,7
Mujeres	8.819	22,8	43,5	2,5	2,8
<b>Partición por edad (años)</b>					
<b>1-40 (GC)</b>	<b>3.199</b>	<b>25,4</b>	<b>44,2</b>		
1-10	247	25,7	43,2	1,6	1,6
11-20	1.027	26,5	44,6	1,3	3,0
21-30	856	25,1	43,9	3,0	2,3
31-40	1.069	24,5	44,0	3,4	2,3
<b>41-70 (GC)</b>	<b>5.708</b>	<b>24,5</b>	<b>43,2</b>		
41-50	1.837	24,8	43,4	1,7	2,8
51-60	1.909	24,6	43,0	2,4	2,1
61-70	1.962	23,9	43,1	3,3	2,4
<b>71-90 (GC)</b>	<b>3.840</b>	<b>21,6</b>	<b>42,5</b>		
71-80	2.240	22,6	43,0	1,3	3,0
81-90	1.600	20,8	41,9	3,9	1,6
<b>91-100 (GC)</b>	<b>381</b>	<b>19,9</b>	<b>41,7</b>		

**Conclusiones:** Los VR de la concentración sérica de transferrina de nuestra población de referencia no necesitan partición por sexo. Sin embargo, sí se requieren particiones por edad obteniéndose 4 grupos:  $\leq 40$ , 41-70, 71-90 y 91-100 años. Se han obtenido valores similares a los aportados por el fabricante, siendo en nuestra población de referencia ligeramente más bajos y estratificados por edad.

#### Bibliografía:

1. Lahti, A. *et al.* Partitioning of nongaussian-distributed biochemical reference data into subgroups. *Clinical Chemistry*, 50(5). 2004. pp. 891–900.

## 810

### ANÁLISIS DE MACRODATOS EN CRONOBIOLOGÍA Y LABORATORIO: UNA HERRAMIENTA PARA EVIDENCIAR LA PÉRDIDA DE CONTRASTE EN LEUCOCITOS Y LINFOCITOS POR EL EFECTO DE LA EDAD

P. Fuentes-Bullejos<sup>1</sup>, A.L. Blázquez-Manzanera<sup>2</sup>, D. Melguizo-Melguizo<sup>3</sup>, A.M. López-Martos<sup>4</sup>, M.C. Lorenzo-Lozano<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Clinica Universidad de Navarra, Madrid; <sup>2</sup>Hospital General de Villarrobledo, Villarrobledo; <sup>3</sup>Hospital Santa Bárbara, Puertollano; <sup>4</sup>Complejo Hospitalario, Toledo.

**Introducción:** La influencia de la edad y la enfermedad en los ritmos circadianos ha sido descrita a nivel individual [1]. Nuestro grupo ha presentado trabajos previos describiendo esta relación en ritmos circadianos poblacionales [2]. Esta influencia presenta idénticos efectos en ritmos circadianos individuales y poblacionales, evidenciando una pérdida de ritmo. En el caso de leucocitos y linfocitos, esta relación ha sido ampliamente estudiada a nivel individual, pero no se ha estudiado en ritmos poblacionales.

**Objetivo:** Analizar si la influencia de edad y enfermedad en leucocitos y linfocitos se ve reflejada en los ritmos poblacionales del laboratorio de urgencias.

**Material y métodos:** Se recogieron los valores de leucocitos y linfocitos de pacientes entre 15-95 años del laboratorio de urgencias de nuestro hospital los años 2018-2021. Por franjas de edad desde 1(15-25 años) hasta 8(85-95 años), se hicieron dos grupos: Grupo A con datos de normalidad (4.000-11.000 células/mm<sup>3</sup>) y Grupo B con valores patológicos (1.000-50.000 células/mm<sup>3</sup>). El analizador fue Beckman Coulter® DXH900. Del Grupo A se obtuvieron 230.818 datos y del Grupo B 341.773 datos. Se ordenaron por hora de extracción y se calculó el promedio en frecuencias de 30 minutos. Para este cálculo se usó Microsoft®Excel. La presencia de ritmo fue evaluada por el método cosinor y mediante el programa Ritme. De cada grupo, franja de edad y parámetro, se obtuvo el MESOR (valor medio de la función), amplitud (diferencia entre el valor más alto/bajo y medio), acrofase (hora del mayor valor) y *p*. Solamente se analizaron aquellos grupos donde  $p < 0,001$ .

**Resultados:** De todos los grupos de edad y años analizados, hubo una presencia de ritmo circadiano (0,001) en la mayoría de los grupos que fue mayor en el grupo A (75% vs 57% en leucocitos y 69% vs 50% en linfocitos). Los MESOR de leucocitos de grupo B fueron superiores al de Grupo A como era de esperar. Se encontró una correlación inversa significativa ( $p < 0,001$ ) entre la amplitud, tanto de leucocitos como linfocitos, y el grupo de edad. Así el grupo 8 (de 85-95 años) tenía menor amplitud que el grupo 1 (15-25 años). Esta correlación fue más fuerte en el Grupo A de linfocitos ( $r=0.77$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** A pesar de las limitaciones de este estudio al trabajar solamente sobre datos y no sobre pacientes, se evidencia la presencia de ritmo en la mayor parte de los grupos de edad analizados y una disminución de amplitud unida a la edad y a la presencia de valores patológicos. El concepto de ritmo circadiano poblacional ya ha sido descrito en la literatura científica en el caso de CKD-EPI en pacientes sanos [3]. Trabajos previos han demostrado este ritmo en otros parámetros. Sin embargo, es la primera vez que demostramos una disminución de amplitud tanto

en leucocitos como en linfocitos unida a la mayor edad. La mayor correlación en el grupo de los linfocitos que en los leucocitos puede ser debida a la inhibición fisiológica por la edad de la melatonina y su papel inmunestimulador. Esta correlación es mayor en el Grupo A.

#### Bibliografía:

1. Martínez-Nicolas, A. Day–night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiology international*, 31(3), 382-393 (2014)
2. Lorenzo-Lozano, MC-Blázquez-Manzanera, AL. El papel de los ritmos biológicos en la interpretación de los resultados en el laboratorio clínico. Conceptos básicos Role of biological rhythms in the interpretation of clinical laboratory results. Basic concepts. *Rev Med Lab*, 1(2), 69-75 (2020)
3. Lorenzo-Lozano, MC-Blázquez-Manzanera, AL. How kidney clock works: circadian pattern of eGFR based on a population data group. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 1-12 (2023)

811

### RITMO CIRCADIANO POBLACIONAL EN MONOCITOS Y CRONODISRUCCIÓN EN ESTADOS PATOLÓGICOS

D. Melguizo Melguizo<sup>1</sup>, P. Fuentes Bullejos<sup>2</sup>, M.P. Picazo Perea<sup>1</sup>, A.M. López Martos<sup>3</sup>, M.C. Lorenzo Lozano<sup>3</sup>, A.L. Blázquez Manzanera<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Santa Bárbara, Puertollano; <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; <sup>3</sup>Complejo Hospitalario, Toledo; <sup>4</sup>Hospital General de Villarrobledo, Villarrobledo.

**Introducción:** Cada vez es más ampliamente conocida la existencia de ritmos circadianos fisiológicos en diferentes biomarcadores. Se ha descrito que estas oscilaciones tienden a sufrir variaciones, o perder la sincronización circadiana en estados patológicos, en la vejez o en personas con tiempos de sueño irregular (cronodisrupción).

Normalmente, los estudios para establecer la existencia de ritmos circadianos, se realizan en individuos sanos, pero debido a la gran cantidad de datos de los que dispone el laboratorio, existe la oportunidad de analizar dichos ritmos a nivel poblacional tanto en valores de normalidad como patológicos.

Los ritmos circadianos de células sanguíneas, y en concreto de monocitos, han sido publicados a nivel individual en personas sanas.

**Objetivo:** Determinar si el ritmo circadiano poblacional de monocitos correlaciona con el descrito a nivel individual en personas sanas y si existe cronodisrupción en estado patológico.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 92.481 hemogramas realizados en el contador celular DXH-900 (Beckman®), con resultados en rango de normalidad de monocitos ( $0,4 - 1,3 \times 10^9$  cel/L) y 112.993 incluyendo valores patológicos de pacientes entre 18 y 80 años que acudieron al Servicio de Urgencias de un hospital general en el año 2019. Los resultados se agruparon en intervalos de 30 minutos según su extracción, durante las 24 horas del día para calcular los valores promedio de cada parámetro. Siguiendo el método Cosinor, se calculó el valor medio o mesor, amplitud (diferencia entre el valor más alto/bajo y el mesor) y acrofase (hora donde la función alcanza su valor máximo).

**Resultados:** El estudio de monocitos en rango de normalidad (RN), muestra un ritmo circadiano ajustándose a una función coseno  $p < 0.001$ . En el estudio de todos los resultados, incluyendo los patológicos (TR), no hay ajuste a la función coseno  $p > 0.01$ . En la siguiente tabla se muestran los resultados:

MONOCITOS	Mesor ( $10^9$ cel/L)	Amplitud ( $10^9$ cel/L)	Acrofase (hh:mm)	CV (%)
RN	$0,64 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$	$02:58 \pm 1:57$	36,87
TR	$0,60 \pm 0,01$	$0,00 \pm 0,00$	$05:30 \pm 11:50$	3,73

**Conclusiones:** El ritmo circadiano de monocitos del estudio RN coincide con el descrito a nivel individual, con valores más elevados en la fase de descanso (Acrofase 02:58 hh:mm). El estudio TR demuestra que, al incluir valores patológicos, se produce cronodisrupción.

En biomarcadores como la melatonina y el cortisol, los estados cronodisruptivos de los pacientes, son cada vez más tenidos en cuenta a la hora de interpretar los resultados analíticos, pero esto no ocurre en parámetros en los que su carácter circadiano no está tan estudiado, como es el caso de los monocitos.

Trabajos como el presente demuestran que, gracias a la explotación de datos, desde el Laboratorio Clínico se puede aportar información sobre temas emergentes como son los patrones circadianos y su cronodisrupción.

#### Bibliografía:

- Hilderink JM, Klinkenberg LJJ, Aakre KM, de Wit NCJ, Henskens YMC, van der Linden N, et al. Within-day biological variation and hour-to-hour reference change values for hematological parameters. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Jun 27;55(7):1013–24.
- Hearps AC, Martin GE, Angelovich TA, Cheng WJ, Maisa A, Landay AL, et al. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function. *Aging Cell*. 2012 Oct;11(5):867–75.
- Manzanera AL, Lozano MC, Bullejos P, Melguizo D, Gonzalez R, González D, et al. Chronodisruption according to the stage of chronic kidney disease in a 4 years population study. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Jun 1;493:S489.

812

### RITMO CIRCADIANO POBLACIONAL, INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD Y LA EDAD EN LA OSMOLALIDAD CALCULADA

A. López-Martos<sup>1</sup>, M. Lorenzo-Lozano<sup>1</sup>, A. Blázquez-Manzanera<sup>2</sup>, J. Torres-Hernández<sup>3</sup>, P. Fuentes-Bullejos<sup>4</sup>, D. Melguizo-Melguizo<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario, Toledo; <sup>2</sup>Hospital General de Villarrobledo, Villarrobledo; <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Albacete, Albacete; <sup>4</sup>Clínica Universidad de Navarra, Madrid; <sup>5</sup>Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

**Introducción:** La cronobiología estudia la organización temporal y cíclica de la actividad biológica del organismo.

La presencia de ritmo biológico poblacional y su disrupción por enfermedad ha sido descrita en la literatura



científica. En anteriores estudios de nuestro grupo, se ha descrito ritmo en la osmolalidad calculada (OSMOc).

**Objetivos:** Conocer la influencia en el ritmo circadiano cuando se tienen en cuenta los valores de referencia definidos por el laboratorio clínico.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 126.777 peticiones urgentes del 2.019 y 2.020 con pacientes entre los 18 y 85 años que presentaban los 3 analitos que influyen en OSMOc, excluyendo los resultados con valores críticos.

Se calculó la OSMOc según la fórmula de la Sociedad Española de Nefrología ( $2 \cdot \text{Na} + \text{Glu}/18 + \text{BUN}/2,8$ ).

Los datos se agruparon en frecuencias de 10 minutos para su estudio en 24 horas. El análisis se llevó a cabo en grupos de edad (todos; 18-40; 41-65; >65) con todos los datos (DT) y aquellos dentro de los valores de referencia (DVR) con OSMOc 275-300 mOsm/Kg, sodio 136-145 mmol/L, glucosa 60-100 mg/dL y urea 10-50 mg/dL.

Para el análisis, se empleó el método cosinor utilizando el software R y se calcularon los datos del MESOR (valor medio), la amplitud (diferencia entre el valor más alto/bajo y el MESOR), la acrofase (hora donde la función alcanza su valor máximo) y % ritmo (ajuste de los datos a la función coseno que nos indica la presencia de ritmo circadiano).

#### Resultados:

		Edad	MESOR	Amplitud	Acrofase	% ritmo
2.019	DT (N=66.714)	Todos	291,4	1,25	00:57	26,1
		18-40	288,4	1,38	00:32	35,7
		41-65	290,6	1,62	01:05	33,6
		>65	292,9	1,35	00:28	26,9
	DVR (N=56.071)	Todos	289,6	1,02	00:01	57,9
		18-40	288,1	1,28	23:50	46,0
		41-65	289,4	1,27	00:04	58,6
		>65	290,4	0,98	00:10	47,5
2.020	DT (N=60.063)	Todos	289,2	0,85	01:37	12,8
		18-40	286,3	1,10	02:15	18,8
		41-65	288,3	1,10	02:05	15,2
		>65	291,0	1,03	00:27	16,7
	DVR (N=50.451)	Todos	287,8	0,71	00:05	42,4
		18-40	286,1	0,96	00:22	29,3
		41-65	287,4	0,87	23:59	38,8
		>65	288,7	0,77	00:09	39,2

Todos los valores-p del ajuste fueron significativos.

**Conclusiones:** Se observa ritmo circadiano poblacional en todos los datos analizados, con un mejor ajuste en DVR que en DT.

Comparando DVR con DT, se observó un mesor ligeramente disminuido, una acrofase con adelanto de fase y un mejor % ritmo. Se observan diferencias acentuadas en los datos del 2020 entre DVR y DT, probablemente por la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2, pudiendo coincidir esta pérdida de ritmo con la observada a nivel individual debido a la presencia de enfermedad. Esto se observa de forma más leve en pacientes >65 años en comparación con el resto. Sin embargo, en este estudio se encuentra mayor influencia en el ritmo por la presencia de enfermedad que debido a la edad.

Es necesario seguir avanzando en este tipo de estudios dentro del laboratorio clínico para conocer la influencia de

estos ritmos circadianos en el análisis de diferentes analitos y poder comunicar al clínico cuando un resultado puede ser más crítico.

#### Bibliografía:

- Lorenzo-Lozano MC, Blázquez-Manzanera AL, Carnicero JA. How kidney clock works: circadian pattern of eGFR based on a population data group. J Physiol Biochem. 2023 Feb 18.
- Allada R, Bass J. Circadian Mechanisms in Medicine. N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):550-561.
- Smolensky MH et al. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. Chronobiol Int. 2016;33(8):1101-19.

### 813

#### SBCMA: IMPLEMENTACIÓN DE SU DETERMINACIÓN EN NUESTRO LABORATORIO

C. Alberdi García Del Castillo, E. Astobieta Madariaga, J. Sanders Vegara, J. Cepeda Piorno.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

**Introducción:** El antígeno de maduración de células B (BCMA), pertenece a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral y se expresa preferentemente por linfocitos B maduros y células plasmáticas. La BCMA sérica está elevada en pacientes con mieloma múltiple (MM) y podría representar una nueva herramienta de pronóstico y seguimiento. Por tanto, la medición de los niveles séricos de BCMA constituyen un nuevo parámetro a considerar en la práctica habitual de los pacientes con MM porque pueden predecir tanto la supervivencia libre de progresión (PFS) como la supervivencia general (OS).

Sin embargo, su determinación resulta difícil de implementar y estandarizar en los laboratorios clínicos.

**Objetivos:** Validar nuestra técnica para determinar los niveles del sBCMA para poder utilizarlo como biomarcador útil para identificar pacientes con SMM (mieloma smoldering) con mayor riesgo de progresión a MM (mieloma múltiple) independientemente de los modelos de riesgo establecidos.

**Material y método:** Se seleccionaron consecutivamente por orden de llegada al servicio de Análisis Clínicos los sueros de pacientes diagnosticados de SMM por el servicio de Hematología y a su vez se seleccionaron sueros de pacientes sanos para clasificarlos como grupo control, el número total de muestras fueron 61.

Los criterios de inclusión del Grupo Control fueron: proteinograma normal en suero y orina, cadenas ligeras libres en suero normales, no criterios CRAB, ni pruebas de autoinmunidad (ANAs) positivos.

Las muestras fueron procesadas en el autoanalizador ELITE APP22 (Menarini) con el Kit de reactivos Human BCMA/TNFRSF17 (RD System). La técnica se basó en un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) tipo sándwich.

Viendo que los resultados se salían de los límites de linealidad de la recta patrón, se requirió una dilución previa de las muestras al 1/50 con Reagent Diluent del kit.

**Resultados:** Analizamos los niveles de sBCMA en un total 25 muestras almacenadas a -80°C de pacientes con SMM y 36 sanos. Los niveles basales de sBCMA fueron más

elevados en la cohorte de pacientes con SMM  $59 \pm 12$  ng/ml frente a la media de pacientes del grupo control que fue  $37,19 \pm 8$  ng/mL.

En el grupo de pacientes SMM, se rechazaron los valores extremos por presentar interferencia con otras patologías asociadas y otros tratamientos no relacionados con su gammapatía monoclonal.

**Conclusión:** Basándonos en nuestros resultados podemos concluir que:

- Es necesario un grupo de pacientes superior para poder aplicar los resultados, requiriendo una validación independiente, aunque sugieren que sBCMA puede ser un biomarcador útil para identificar pacientes con gammopatías monoclonales/MMS con mayor riesgo de progresión a MM.
- La medición de sBCMA en los Hospitales no se encuentra implementada como técnica habitual, aunque la necesidad de tratamientos para el MM con nuevos mecanismos de acción nos puede obligar a su estandarización.
- Se necesita seguir estudiando con un mayor volumen de muestras para la validación de la técnica en nuestro laboratorio, y poder así incorporar la técnica para el seguimiento de los pacientes.

#### Bibliografía:

1. Sanchez E, Li M, Kitto A, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol.* 2012; 158 (6):727-738.
2. Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival. *Blood.* 2004; 103(2):689-694.
3. Ryan MC, Hering M, Peckham D, et al. Antibody targeting of B-cell maturation antigen on malignant plasma cells. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(11):3009-3018.

814

### USABILIDAD DE DRONES PARA EL TRANSPORTE DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

P. Gassiot Cordoní, F. Soldevila Fàbrega, N. Domènech Oller, J. Piqué Buisan.

*Hospital d'Olot i comarcal de la Garrotxa, Olot.*

**Introducción:** Los drones son vehículos aéreos autónomos ampliamente conocidos por ser utilizados en el entorno lúdico o la prestación de servicios donde nace una nueva oportunidad de aplicación en el campo de la salud.

En distancias cortas, los drones han demostrado ventajas para trasladar rápidamente medicamentos y muestras biológicas entre hospitales cercanos, como también la mejora en la capacidad de respuesta de los servicios de emergencias.

Al desplazarse por el aire, estos aparatos evitan el denso tráfico urbano que sí que tienen que sortear las ambulancias.

Actualmente, se están llevando a cabo diferentes ensayos a escala mundial en el ámbito de la salud.

En Cataluña aplica la regulación europea y en ésta se permite el transporte de muestras biológicas, puesto que no se consideran material explosivo o peligroso.

**Objetivos:** Demostrar la viabilidad del uso de drones

para el transporte de material sanitario entre centros de salud y hospitales.

Ofrecer un nuevo sistema de transporte con un vehículo aéreo no tripulado para aumentar la eficiencia y sostenibilidad (reducción de la huella de carbono relacionado con los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030 del sistema sanitario).

**Material y método:** Se trata de un proyecto liderado por el Área de Innovación del hospital en coalición con una empresa de tecnología y entidades de salud.

El trayecto planeado es desde el ambulatorio al hospital, ésta ruta tiene una distancia menor a los 2 km, la máxima permitida por el escenario estándar de la normativa española de drones.

Evaluar indicadores de calidad en relación con el transporte de las muestras entre centros mediante dispositivo de monitorización S4DX (Smart4Diagnostics): tiempo de vuelo, temperatura y agitación de las muestras. Y un indicador de calidad de las muestras: índice de hemólisis (Abbott Architect c-4000).

Se realiza la extracción de 4 tubos de suero de 2,5 ml a 20 voluntarios sanos, estas muestras se transportan en paralelo con dron y coche repartidas en 4 viajes, 2 viajes en dron y 2 viajes en coche. Se realiza el viaje en paralelo en coche para poder comparar y evaluar los indicadores de calidad registrados.

**Resultados:** Los trayectos del ambulatorio hasta el hospital se han visto reducidos de 10 a 4 minutos utilizando los drones y la huella de carbono se reduciría hasta un 96%.

La temperatura a la cual se transportan las muestras se mantiene estable y dentro del margen recomendado y no se observa agitación por encima del umbral recomendado.

Ninguna de las muestras analizadas presenta un índice de hemólisis superior al límite recomendado por el fabricante de reactivos de bioquímica e inmunidad que afecte los resultados analíticos.

**Conclusión:** Se demuestra la viabilidad del uso de drones para el transporte de material sanitario entre centros de salud y hospitales.

Las muestras biológicas analizadas no han sufrido ninguna alteración debida al transporte aéreo basándonos en los indicadores estudiados.

Se requieren estudios más amplios para sacar conclusiones objetivas, pero esta prueba representa un primer paso en la aplicación de estos sistemas de transporte en el campo de la salud.

815

### USO DE PANELES DE INFORMACIÓN (DASHBOARDS) EN TIEMPO REAL PARA MEJORAR LA EFICIENCIA OPERATIVA, LA CALIDAD Y LOS TIEMPOS DE RESPUESTA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

C. Cabaleiro Otero, E. Martínez Soriano, C. Martínez Martínez, A. Ulici, J.A. Viedma Contreras.

*Hospital General Universitario, Elche.*

**Introducción:** Los laboratorios médicos son una fuente principal de información clínicamente relevante.

La capacidad de acceder y analizar datos es fundamental para gestionar un laboratorio, responder con rapidez a los desafíos actuales y adaptarse a los cambios.

Las herramientas de análisis de datos pueden mejorar las operaciones del laboratorio.

El empleo de software de inteligencia empresarial (business intelligence), junto al análisis de datos objetivos y el diseño de paneles interactivos en tiempo real, ayudan a los laboratorios a realizar cambios de la manera más efectiva para mejorar el flujo de trabajo, aumentar la eficiencia e identificar, evaluar y resolver problemas a medida que ocurren.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad práctica de la aplicación de paneles de información en tiempo real para mejorar parámetros operacionales esenciales del laboratorio y reducir ineficiencias.

**Material y método:** En nuestro laboratorio utilizamos VAS Laboratory Automation (Quidel-Ortho) y la plataforma de análisis de negocios Lab Intelligence (middleware Instrument Manager v8.17.30.03) para la adquisición de datos y su visualización gráfica, que se muestran en una pantalla de televisión y se actualizan cada 300 segundos.

Lab Intelligence mediante la recopilación y evaluación de datos de rendimiento de laboratorio proporciona información útil para la optimización de los procesos de laboratorio. Las principales características son:

- Acceso automatizado en tiempo real a los datos operativos del laboratorio (métricas de rendimiento)
- Informes para el análisis y evaluación de tendencias y progresos
- Panel configurable por el usuario, en tiempo real, sobre indicadores clave de rendimiento (KPIs) aplicables a todos los instrumentos, incluyendo los siguientes:
  - Volumen de pruebas (carga de trabajo).
  - Muestras por prioridad.
  - Estado de finalización de la muestra.
    - Rutina.
    - Urgente.
    - Tipo de origen (Hospital, Urgencias, Consultas, Primaria).
  - Índices de calidad de las muestras.
  - Estimación del número de tubos activos (en proceso).
  - Tiempos de respuesta medios por hora para prioridades rutina y urgente.
  - Productividad (test) por analizador (comparación).
  - Rendimiento de primer paso, (First Pass Yield) \*FPY (%).

\*FPY (%) monitoriza los KPIs en tiempo real para la detección de muestras inacabadas y mide las muestras finalizadas como un porcentaje del total de muestras que comenzaron el proceso analítico.

**Resultados:** El uso diario de paneles gráficos de información en tiempo real y el análisis de los datos existentes, ayuda a identificar cuellos de botella y visualizar el rendimiento analítico del sistema, permitiendo el desarrollo de procesos más eficientes que mejoran la calidad en el laboratorio clínico.

**Conclusión:** El uso diario de paneles gráficos de información en tiempo real monitoriza el rendimiento de los equipos y proporciona visibilidad y control para mejorar la eficiencia operativa.

FPY (%) es un elemento muy útil para monitorizar el rendimiento global de los operadores, equipos y procesos. Proporciona un punto de control con respecto a la productividad y la eficiencia y para la detección sensible de actividades sin valor, ineficiencias y fallos.

#### Bibliografía:

- Shirts BH, Clinical laboratory analytics: Challenges and promise for an emerging discipline. *Journal of Pathology Informatics*, Vol. 6 – Núm. 1, 2015.
- Athena K. Petrides, Pandemic Response in the Clinical Laboratory: The Utility of Interactive Dashboards. *Journal of Pathology Informatics*, Vol. 13, 2022.

#### 816

### UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES SÉRICOS EN EL MANEJO DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE URGENTE CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE

D. Morell García<sup>1</sup>, O. Ayllon Gatnau<sup>2</sup>, A. Fernández Reina<sup>3</sup>, J. Ortega Pérez<sup>1</sup>, E. Montoro Jorquera<sup>3</sup>, A. Conesa Hernández<sup>3</sup>, J.M. Sánchez Gil<sup>3</sup>, F.M. Gómez Morales<sup>3</sup>, M. Viles García<sup>1</sup>, L. Torrijos<sup>3</sup>, I. Llopart Alabern<sup>1</sup>, L. García De Guadiana Romualdo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca;

<sup>2</sup>Hospital Universitario Manacor, Manacor; <sup>3</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

**Introducción:** Estudios recientes indican que la combinación de Ubiquitina C-Terminal Hidrolasa L1 (UCH-L1) y Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) en suero tiene una gran capacidad de predecir los hallazgos de la tomografía axial computerizada (TAC) craneal en el daño cerebral agudo. La determinación de GFAP y UCH-L1 ha sido propuesta para el manejo urgente del paciente con traumatismo craneoencefálico (TCE) leve y un riesgo intermedio, según Criterios de Canadá para indicación de TAC, por la Guía Clínica de la Sociedad Francesa de Medicina de Urgencias publicada en septiembre de 2022.

**Objetivos:** Establecer el rendimiento diagnóstico del uso de UCH-L1 y GFAP en suero y/o plasma de pacientes con TCE leve que acuden al Servicio de Urgencias, para predecir los hallazgos encontrados en la TAC craneal.

**Material y Método:** Estudio prospectivo a doble ciego realizado en 3 centros hospitalarios durante el año 2022. Se incluyeron pacientes adultos que acudieron a Urgencias con un tiempo de evolución inferior a 12 horas desde un TCE leve. Se excluyeron pacientes con antecedentes de daño neurológico estructural, neurocirugía o epilepsia. Se conservaron, trataron y analizaron muestras de plasma heparina y/o suero, mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA), según las indicaciones del fabricante (Alinity i series, Abbott). Se realizó un análisis de concordancia mediante índice Kappa de Cohen ajustado entre el resultado de los biomarcadores, según puntos de corte del fabricante para su positividad (GFAP>35 pg/mL; UCH-L1>400 pg/mL), y hallazgos positivos en la TAC craneal según una puntuación en la escala de Rotterdam superior a 2. Se realizó una comparación subgrupal mediante U de Mann-Whitney, Chi-cuadrado y test exacto de Fisher, realizando una curva ROC para encontrar el mejor punto de corte, según el índice J de Youden, de los biomarcadores para predecir hallazgos en la TAC craneal. Se consideró una significación estadística del 5%.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 153 pacientes (52% hombres), con una edad de 63 años (p5:21-p95:88). Se analizaron dos subgrupos según resultado de la TAC craneal [mediana (p5-p95)]:

Variable	TAC +	TAC -	p
n(%)	9 (6)	144 (94)	0.0001
Hombres, n(%)	6 (67)	73 (51)	0.35
Edad, años	63 (30-83)	64 (21-89)	0.78
GFAP, pg/mL	304.8 (60.4-1604.0)	53.3 (12.0-222.8)	0.0001
UCH-L1, pg/mL	643.5 (185.2-1094.2)	395.9 (106.0-1869.8)	0.29

La concordancia del perfil GFAP y UCH-L1 con los hallazgos en la TAC fue del 27%, con un índice Kappa de 0.03 (IC99%:0-0.09). La sensibilidad del perfil GFAP y UCH-L1 fue del 100%, especificidad:23%, VPP:8%, VPN:100%. Para GFAP se encontró un área ROC de 0.88 (IC95%:0.85-0.95) con un punto de corte óptimo en 39.5 pg/mL, con una tasa de falsos negativos inferior al 4%. Para UCH-L1, área ROC de 0.59 (IC95%:0.50-0.69) con un valor de 146 pg/mL con una tasa de falsos negativos inferior al 4%.

**Conclusión:** El uso de GFAP y UCH-L1 en pacientes con TCE leve puede predecir hallazgos negativos en la TAC craneal en más del 20% de los casos. Los niveles aislados de GFAP parecen obtener un mejor rendimiento diagnóstico que UCH-L1 en estos pacientes.

#### Bibliografía:

- Papa L, Ladde JG, O'Brien JF, Thundiyil JG, Tesar J, Leech S, *et al.* Evaluation of Glial and Neuronal Blood Biomarkers Compared With Clinical Decision Rules in Assessing the Need for Computed Tomography in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Network Open.* 2022;5(3):e221302.

## 817

### UTILIDAD DEL PERFIL EPIGENÉTICO DE LAS CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES PARA EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN

B.C. Aida<sup>1</sup>, N. Costa-Fraga<sup>1</sup>, L. Cayrefourcq<sup>2</sup>, A. Abalo<sup>1</sup>, J. Earl<sup>3</sup>, M. Castillo<sup>3</sup>, E. Brozos-Vazquez<sup>4</sup>, F. Longo<sup>3</sup>, Y. Vidal-Insua<sup>4</sup>, F. Vazquez-Rivera<sup>4</sup>, C.F. Sonia<sup>4</sup>, R.C. Aitor<sup>1</sup>, R.M. Lago-Lestón<sup>1</sup>, R. López-López<sup>4</sup>, C. Alix-Panabières<sup>2</sup>, L. Muinelo-Romay<sup>1</sup>, A. Díaz-Lagares<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Santiago de Compostela; <sup>2</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier; <sup>3</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

**Introducción:** Las células tumorales circulantes (CTCs) de los pacientes con cáncer tienen un papel fundamental en la metástasis y progresión de la enfermedad. En los tumores, la alteración de los mecanismos epigenéticos, como la metilación de los dinucleótidos CG del ADN, se ha asociado con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, se desconoce la utilidad clínica de la metilación de las CTCs en el cáncer colorrectal metastásico (CCRM).

**Objetivos:** Este estudio consistió en evaluar el impacto clínico del número de CTCs en sangre periférica y su perfil de metilación en pacientes con CCRM en relación con la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

**Materiales y Métodos:** Se reclutaron 73 pacientes con CCRM antes de iniciar tratamiento quimioterápico con FOLFOX solo o combinado con el anti-VEGF bevacizumab. La respuesta terapéutica se evaluó mediante tomografía computerizada (TC) clasificando a los pacientes como respondedores (R) o no respondedores (NR). De cada paciente, se obtuvieron 7,5 mL de sangre periférica en tubos CellSave (Menarini) antes de iniciar el tratamiento (basal) y en el momento de la progresión. El número de CTCs se determinó mediante CellSearch (Menarini) y su impacto en la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) se evaluó mediante curvas Kaplan-Meier y regresión de Cox. Tras el análisis mediante CellSearch, las CTCs fueron purificadas con el sistema DEPArray (Menarini). Las librerías del metiloma de CTCs se prepararon mediante Pico Methyl-Seq Library Prep (Zymo Research) y se secuenciaron en un HiSeq (Illumina). Tras el análisis bioinformático, se obtuvo el metiloma de las CTCs basales de un paciente R y de otro NR a FOLFOX + bevacizumab. Además, de otro paciente se obtuvo el metiloma de sus CTCs tanto a nivel basal como tras la progresión al tratamiento con FOLFOX + bevacizumab.

**Resultados:** La presencia de  $\geq 3$  CTCs/7,5 mL se asoció significativamente ( $p < 0.05$ ) con la invasión de nódulos linfáticos, la presencia de más de una metástasis y la ausencia de respuesta al tratamiento. La detección de  $\geq 3$  CTCs/7,5 mL fue un factor pronóstico independiente de peor SG (hazard ratio=3,85;  $p=0,004$ ) y SLP (hazard ratio=2,70;  $p=0,010$ ). Las CTCs basales del paciente R a FOLFOX + bevacizumab mostraron un perfil de metilación completamente distinto al NR, con 3.458 CGs diferencialmente metiladas. Además, las CTCs basales mostraron un perfil de metilación muy diferente a las CTCs en el momento de la progresión con 11,717 CGs diferencialmente metiladas. Estos perfiles de metilación permitieron obtener firmas epigenéticas en las CTCs capaces de i) predecir la respuesta al tratamiento antes de iniciarlo y de ii) identificar el momento de la progresión de la enfermedad una vez iniciado el tratamiento.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos confirmaron la utilidad de analizar el número de CTCs en sangre periférica de pacientes con CCRM para evaluar el pronóstico y respuesta al tratamiento. Además, este estudio identificó por primera vez un perfil de metilación característico de las CTCs que representa un prometedor biomarcador no invasivo para predecir la respuesta al tratamiento y evaluar la progresión de la enfermedad en los pacientes con CCRM.

#### Bibliografía:

- Ring A *et al.* Biology, vulnerabilities and clinical applications of circulating tumour cells. *Nat Rev Cancer.* 2023;23(2):95-111.
- Rodríguez-Casanova A *et al.* Epigenetic Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9:622459.
- Alix-Panabières C *et al.* Liquid biopsy: from discovery to clinical implementation. *Mol Oncol.* 2021;15(6):1617-1621.

## PROTEÓMICA Y METABOLÓMICA

818

**A PROPÓSITO DE UN CASO: “COMPONENTE MONOCLONAL EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO COMPATIBLE CON UN POSIBLE SÍNDROME DE BING NEEL”**

N. Andrés Miguel, M.C. Fábregas Brouard, C. Tapia Artilles, A. Hoppe, M. Kassih Ibrahim, J. Paco Ferreira, H.M. Cabrera Valido, V.L. Peri.

*Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.*

**Introducción:** La macroglobulinemia de Waldeström (MW) es un trastorno linfoproliferativo en el que hay una infiltración de médula ósea por parte de un linfoma linfoplasmocitoide. Se asocia a una paraproteinemia con un componente monoclonal IgM y síntomas B, sangrado, polineuropatía periférica, anemia e hiperviscosidad. Además, los pacientes pueden presentar también adenopatías o esplenomegalia.

El síndrome de Bing-Neel es una manifestación infrecuente de la macroglobulinemia de Waldeström (1%). En este síndrome se produce una infiltración del sistema nervioso central (SNC) por células linfoplasmocitoides (linfoma linfoplasmocitario). Presenta una clínica muy diversa y en ocasiones esta clínica precede al diagnóstico de la MW.

**Exposición del caso:** Mujer de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia que acude al servicio de Urgencias por debilidad generalizada con pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo con desviación de la comisura bucal e incoherencia del lenguaje.

Se le realiza un TAC en el que se observa hipodensidad subcortical de predominio frontoparietotemporal derecho con edema vasogénico y efecto masa y, también, afectación de cuerpo calloso y región frontal izquierda. Además, se realiza una analítica en la que destaca anemia microcítica, trombopenia, insuficiencia renal ya conocida, hipernatremia y una elevación de la proteína C reactiva (PCR).

Se realiza una interconsulta al servicio de Neurología y se sospecha una posible neoplasia cerebral. Se amplía la analítica realizando un proteinograma y una inmunofijación en suero, cuyo resultado es un componente monoclonal IgM-Kappa de 1.23 g/dL, unos anticuerpos onconeuronales que son negativos y un líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta ser no patológico (2 leucocitos/mm<sup>3</sup>).

Dado estos resultados se plantean como diagnósticos diferenciales una posible macroglobulinemia de Waldeström, un síndrome de Bing Neel o un mieloma múltiple. Solicitan un proteinograma en LCR, que se realiza con *Hydragel 7HR (Sebia)*, en el cual observamos un componente monoclonal con idéntico patrón electroforético que el realizado previamente en suero, por lo que se supone que es IgM-Kappa, ya que no hay LCR suficiente para poder realizarle una inmunofijación de confirmación. Además, se le realiza una aspirado de la médula ósea donde se observa infiltración por neoplasia de células B maduras tipo Macroglobulinemia de Waldeström/linforma linfoplasmocítico con MYD88+.

Ante esto, existe una alta sospecha de un síndrome de Bing Neel pero para su confirmación haría falta una muestra histológica compatible con la lesión a nivel del SNC, lo que resulta imposible debido a la localización de la lesión y al estado clínico de la paciente.

**Discusión:** Pese a no haber llegado a un diagnóstico certero al 100%, el encontrar un componente monoclonal en el proteinograma del LCR compatible con IgM-Kappa hace probable el diagnóstico de un síndrome de Bing Neel, el cual es extremadamente infrecuente y del que hay muy poca bibliografía al respecto. Todo ello pone en relevancia el papel del laboratorio ya que, gracias a las pruebas realizadas y a los resultados obtenidos, se pudo orientar al clínico hacia un diagnóstico tan desconocido y raro como es este síndrome.

**Bibliografía:**

- Nanah A, Al Hadidi S. Bing-Neel Syndrome: Update on the Diagnosis and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Mar;22(3):e213-e219. doi: 10.1016/j.clml.2021.09.014. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34674984.
- Bađurová K, Gregorová J, Vlachová M, Krejčí M, Ševčíková S. Waldenström macroglobulinemia. Klin Onkol. 2021 Fall;34(6):428-433. English. doi: 10.48095/ccko2021428. PMID: 34911327.
- Ruedas, A. “Sospecha diagnóstica del mieloma múltiple e importancia de un diagnóstico precoz”. Área de formación SEMI. 2019.

819

**ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I FENOTIPO NO EXCRETOR: LA IMPORTANCIA DE LA ORINA IMPREGNADA EN PAPEL EN EL CRIBADO NEONATAL**

F. Gómez-Bernal<sup>1</sup>, I. González Gallego<sup>2</sup>, J.M. Egea Mellado<sup>2</sup>, M.J. Juan Fita<sup>2</sup>, Y. Fernández-Cladera<sup>1</sup>, E. Laburu-Dañobeitia<sup>1</sup>, M. Rodríguez-García<sup>1</sup>, P. García-Jiménez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

**Introducción:** La aciduria glutárica tipo I (AG-I) es un error congénito del metabolismo de herencia autosómica recesiva que afecta a la vía catabólica de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano debido al déficit de la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH). Cuando su actividad es deficiente se acumulan en el cerebro metabolitos intermedios como el ácido glutárico y 3-OH-glutárico, glutacónico y glutarilcarnitina produciendo disfunción neurológica.

El trastorno a menudo se presenta en la etapa neonatal como un episodio encefalopático agudo desencadenado por infecciones, ayuno, inmunizaciones de rutina o traumatismos menores. Los bebés afectados muestran dificultad para alimentarse e irritabilidad, macrocefalia, pérdida del control de la cabeza, hipotonía y convulsiones.

**Exposición del caso:** Recién nacido varón que al realizarle el cribado neonatal en MS/MS se detecta una pequeña elevación de glutarilcarnitina (C5DC = 0,41 micromol/L; <0,20) junto con los ratios C5DC/C5OH (1,86; 0,19-1,64) y C5DC/C3DC (4,56; 0,27-2,25) aumentados. Como prueba de segundo nivel se analiza en MS/MS la orina impregnada en papel detectando un incremento de C5DC (7,50 UA; 0-2,46).

Ante estos resultados se solicita el perfil de ácidos orgánicos en orina, estudios radiológicos de neuroimagen y estudio genético para confirmar el diagnóstico. En el perfil de ácidos orgánicos en orina destaca una elevación del ácido 3-OH-glutámico (28,73 mmol/mol creatinina; 0-1) sin elevación del ácido glutámico (1,75 mmol/mol creatinina; 0-3). La RMN realizada a los 5 meses de vida no detecta afectación de los ganglios basales. El estudio genético identificó una variante patogénica en homocigosis c.680G>C; p.Arg227Pro en el gen GCDH, cuyos padres eran portadores heterocigotos.

**Discusión:** Ante estos resultados se informó a la Unidad Clínica que inició tratamiento dietético restringido en lisina con suplemento de L-carnitina y riboflavina.

El tratamiento temprano se asocia con evolución neurológica favorable en pacientes con AG-I, por lo que su identificación precoz constituye un reto diagnóstico. La C5DC constituye un excelente marcador para la detección precoz neonatal de esta enfermedad, permitiendo ampliar el espectro de detección a los pacientes con AG-I no excretadores, mejorar la sensibilidad y la especificidad. La determinación de C5DC en orina impregnada en papel evitó un posible caso de falso negativo en el cribado permitiendo la detección presintomática y el tratamiento preventivo en pacientes con aciduria glutámica tipo I fenotipo no excretor.

#### Bibliografía:

- Jones, Patricia, Khushbu Patel, and Dinesh Rakheja. A Quick Guide to Metabolic Disease Testing Interpretation: Testing for Inborn Errors of Metabolism. Academic Press, 2020.

820

## AMINO ACID PROFILING REVEALS THE POTENTIAL ROLES OF AMINO ACIDS METABOLIC PATHWAYS IN PATIENTS WITH LONG COVID-19 SYNDROME

J. Vega Benjumea<sup>1</sup>, I. Martín Garrido<sup>2</sup>, A.I. Álvarez Ríos<sup>2</sup>, L. Díez Herrán<sup>2</sup>, R. Mondéjar<sup>3</sup>, J.L. Rubio Prieto<sup>2</sup>, F.A. Bernabeu Andreu<sup>1</sup>, C. Delgado Pecellín<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Introduction:** The pandemic of the coronavirus disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 affected millions of people worldwide, many of them still suffering from sequels of long COVID-19 syndrome (LCS) or post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). The symptoms can include fatigue, difficulty concentrating, breath shortness and muscle pain.

Many molecular clues are unresolved, including those affecting cell metabolism. Now, there is some evidence to suggest that LCS could be associated with metabolism changes. Therefore, this metabolic study was aimed to identify variations in the amino acids profile of patients affected by this pathology to better understand the molecular basis of this syndrome and provide prognostic information about the course of the disease.

**Goals:** Determine metabolic signatures in amino acids profile associated with long COVID-19 syndrome. Looking ahead, extend this study to acylcarnitines profile and clinical parameters based on stress tests.

**Materials and Methods:** We performed quantitative

metabolic phenotyping of blood plasma from participants who were SARS-CoV-2 (+) (n = 61) at some point and expressed symptoms of LCS during the following months. Blood plasma of 17 men (average, 44.54 years, IMC = 27,98) and 44 women (average, 45.49 years, IMC = 26,49) was collected and quantified by Gold-Standard HPLC Biochrom.30+ Series Amino Acid Analyzer. Data was compared to reference values, analyzed and plotted with GraphPad Prism 7.05.

**Results:** SARS-CoV-2 infection was associated with a unique metabolic phenotype and demonstrated a complex response to infection, including significant perturbations in amino acid metabolic pathways. Almost all metabolites were elevated in plasma, particularly ornithine, alanine, aspartate, cysteine, lysine and taurine, which were elevated in 36, 38, 41, 46, 56 and 72 % of patients, respectively. Conversely, some fewer were downregulated, highlighting tryptophan and asparagine, down in 33 and 34% of patients.

Deficit of asparagine may be due to the conversion towards aspartate, which could fuel production of ornithine through urea cycle, which has been proved to be dysregulated in COVID-19. Moreover, increments in cysteine levels are interesting since we hypothesized it may be due to a metabolic redirection towards acetylcysteine, a mucolytic agent used to treat certain respiratory conditions. Besides, lysine and alanine were highly elevated, which makes sense, since there is some evidence that basic amino acids could interfere with virus replication, while alanine is essential for T cells to exit quiescence.

Eventually, we detected two amino acids which have been associated with infection and anti-inflammatory responses. The literature has established a possible role of taurine as antioxidant and anti-inflammatory agent, being the most altered metabolite in our study. Conversely, tryptophan was lower in LCS, which could be due to degradation towards kynurenine, responsible for anti-inflammatory responses during acute processes.

**Conclusions:** Targeted metabolic profiling showed altered amino acid metabolism. The anti-inflammatory osmolyte taurine was highly up-regulated in LCS patients, whereas tryptophan was downregulated, possibly due to conversion towards kynurenine, another anti-inflammatory metabolite. We also found dysregulation in metabolites involved in immune responses and urea cycle. In summary, we present evidence for a specific metabolic signature in LCS which could serve for future diagnostic purposes and therapeutic interventions.

#### Bibliografía:

- Bruzzone, C. et al. (2023) 'Metabolomics as a powerful tool for diagnostic, pronostic and drug intervention analysis in COVID-19', *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10. doi:10.3389/fmolb.2023.1111482.
- Doğan, H.O. et al. (2020) 'Understanding the pathophysiological changes via untargeted metabolomics in COVID-19 patients', *Journal of Medical Virology*, 93(4), pp. 2340–2349. doi:10.1002/jmv.26716.
- Holmes, E. et al. (2021) 'Incomplete systemic recovery and metabolic phenoreversion in post-acute-phase nonhospitalized COVID-19 patients: Implications for assessment of post-acute COVID-19 syndrome', *Journal of Proteome Research*, 20(6), pp. 3315–3329. doi:10.1021/acs.jproteome.1c00224.

821

**BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: UTILIDAD DEL RATIO BA1-42/ BA1-40**

S. De Las Heras Flórez, C. Burruezo Rodríguez, M. Carretero Pérez, G. García De La Rosa.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia neurodegenerativa más frecuente. El estudio de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) está recomendado en las guías clínicas siendo útil para su diagnóstico precoz con sensibilidad y especificidad superiores al 85%. El Sistema ATN (Amiloidopatía, Taupatía y Neurodegeneración) clasifica a los pacientes en distintos grupos en función de los valores obtenidos. Niveles disminuidos de proteína β amiloide de 42 aminoácidos (Aβ1-42) indican positividad para “A”, niveles elevados de proteína Tau fosforilada (p-Tau), para “T” y niveles elevados de proteína Tau total, para “N”.

Debido a que el péptido β-amiloide presenta alta tendencia a adsorberse en las superficies del tubo para extracción de LCR y, existen tanto altos como bajos productores intrínsecos de amiloide, se propone el ratio (βA1-42/βA1-40) como mejor biomarcador que el uso de βA1-42 aisladamente, para evitar tanto falsos positivos como negativos y por tanto, falsos diagnósticos.

**Objetivos:** Evaluar el cambio de perfil diagnóstico obtenido con los biomarcadores en LCR tras emplear el ratio βA1-42/βA1-40 en comparación con el empleo exclusivo de la proteína βA1-42.

**Material y método:** Estudio retrospectivo observacional que evalúa los biomarcadores de EA en LCR remitidos al laboratorio desde el 21 de abril de 2022 hasta el 05 de mayo de 2023. Se determinaron los biomarcadores Aβ42 (<599 pg/mL (A+)), Aβ40, ratio βA1-42/βA1-40 (<0,069 (A+)), t-Tau (>404 pg/mL (N+)), y p-Tau (>56,5 pg/mL (T+)) en el analizador Lumipulse® (Fujeribio) y se comparó la clasificación diagnóstica con el ratio y sin él. Los perfiles considerados son los siguientes:

Compatible con EA	(A+T+N+)
No compatible con EA	(A-T-N-)
Compatible con otra enfermedad neurodegenerativa	(A-T-N+)
Amiloidopatía	(A+T-N-)
Perfiles bioquímicos atípicos	Compatible con EA (A+T-N+, A+T+N-)
	No compatible con EA (A-T+N+)

**Resultados:** Se remitieron al laboratorio 53 muestras de LCR de pacientes con una media de 67 años. Los resultados obtenidos con y sin el ratio fueron los siguientes:

Perfiles diagnósticos	Nº y % de pacientes sin ratio	Nº y % reclasificados	Nº y % de pacientes con ratio
Compatible con EA	14 (26,4%)	10 (18,8%)	19 (35,8%)
No compatible con EA	20 (37,7%)		15 (28,3%)
Compatible con otra enfermedad neurodegenerativa	4 (7,5%)		3 (5,6%)
Amiloidopatía	10 (18,8%)		8 (15%)
Perfiles bioquímicos atípicos	Compatible con EA		5 (9,4%)
	No compatible con EA	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Perfil normal	0		2 (3,7%)

**Conclusión:** En la práctica clínica el empleo del ratio Aβ42/40 permite reducir el grado de incertidumbre diagnóstica en el 18,87% de los pacientes, aumentado el número de pacientes que pasarían a clasificarse con alta probabilidad de EA y reduciendo los pacientes falsamente diagnosticados de EA y de amiloidopatías. Nuestros datos coinciden con los estudios publicados y resaltan la importancia del ratio, que permite evitar los problemas preanalíticos y detectar los bajos y altos productores de amiloide.

**Bibliografía:**

- Blennow K. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:131–44.
- Bouwman FH. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1895–901

822

**CARACTERIZACIÓN METABOLÓMICA DEL CONTINUO DISGLUCÉMICO**

M. Cortés Tormo<sup>1</sup>, V. Giner Galvañ<sup>1</sup>, J.V. Marcos Tomás<sup>2</sup>, R. Molina Gasset<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy; <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 es una patología que se caracteriza por presentar un continuo disglucémico que en fases tempranas se caracteriza por ser asintomático. Encontrar marcadores metabólicos en estas fases es el futuro para poder abordar el manejo de los pacientes de manera individualizada.

**Objetivos:** Descripción de marcadores metabólicos a lo largo del continuo disglucémico en población con normoglucemia (nG), prediabetes (pDM) y diabetes mellitus tipo 2 (DM).

**Material y Métodos:** El protocolo fue aprobado por el CEI del Departamento de Salud de Alcoy.

Categorización del continuo disglucémico:

Diabéticos (DM): Dx previo atendidos en los 12 meses previos en AP.

Prediabéticos (pDM): Criterios ADA tras TTOG 75 g.

Normoglucémicos (nG): Criterios ADA tras TTOG 75 g.

Dx: *Diagnóstico*. AP: *Atención Primaria*. ADA: *American Diabetes Association*.

TTOG: *Test de Tolerancia Oral a Glucosa*.

Estudio metabólico:

Muestra: orina casual a -80°C con posterior descongelación y análisis metabólico con espectroscopia basada en resonancia magnética de protón (H-NMR).

Asignación de metabolitos: bases de datos generales de espectros HMDB 20® y Chenomx RMN Suite 4.5®.

Análisis estadísticos quimiométricos: programas

MATLAB® y MetaboAnalyst 5.0®.

**Resultados:** Se incluyeron 87 DM, 32 pDM y 26 nG.

A partir de los espectros solapados en un primer análisis se identificaron 39 metabolitos candidatos.

El análisis univariado detectó diferencias de distribución según categorías glucémicas respecto del grupo nG en 15 metabolitos para DM (Aminoácidos: leucina, lisina, glutamato, tirosina. Ácidos orgánicos: malonato, hipurato, 3-m-2oxovalerato, cis-aconitato y citrato. Alcoholes y alcaloides: etanol, trigonelina. Derivados aminoacídicos y organonitrogenados: colina, creatinfosfato, dimetilamina, creatinina. Sólo colina diferenció significativamente el estado de pDM respecto de nG y DM2.

Tabla 1: Diferencias significativas entre grupos de glucemia agrupados por tipo de metabolito. Análisis univariado((DM y pDM) vs. nG).

El análisis PCA (Principal Component Analysis) y PLS-DA (Partial Least Squares-Discriminant Analysis) confirmaron un comportamiento diferencial por categoría glucémica.

En las curvas ROC del modelo para los DM y pDM, los valores del área bajo la curva fueron de 0,9308 y 0,7558 respectivamente tras validación cruzada (CV).

Para los 87 individuos DM el modelo predijo 72 casos, y para los 26 pDM 10 tras CV del modelo.

El análisis de concordancias y discrepancias de los 39 metabolitos iniciales mediante diagrama de cajas y mapas de calor respectivamente mostró que los metabolitos con una variación en la concentración decreciente desde el grupo nG, pasando por los pDM a los DM son: 3-m-2-oxovalerato, citrato, dimetilamina, malonato, N-nitrosodimetilamina, creatinina, trigonelina, urea, xantosina, 3-indoxysulfato, hipurato, m-histidina y formato. Y el único metabolito a concentraciones crecientes es el mioinositol.

**Conclusiones:** Se han hallado 15 metabolitos que potencialmente identifican a pacientes DM respecto a nG y pDM, involucrados en las vías metabólicas de producción/almacenamiento de energía (ciclo de Krebs y Creatina) y la cetogénesis. Sólo la Colina diferencia significativamente a pDM de los sujetos nG y DM. El presente es de los pocos estudios donde se realiza análisis comparativo a lo largo del continuo disglucémico, lo que junto al tamaño muestral da robustez a los hallazgos.

#### Bibliografía:

- Cortés Tormo M. La metabolómica como herramienta hacia la medicina personalizada en diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Lab. 2021; 2 (1): 30-40. DOI: 10.20960/revmedlab.00053

823

## CRIOGLOBULINEMIA TRAS LA ERA DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C EN ESPAÑA

C. Burruezo Rodríguez, S. De Las Heras Flórez, M. Carretero Pérez, J. Rodríguez Afonso.

*Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.*

**Introducción:** Las crioglobulinas son inmunoglobulinas séricas que precipitan de forma reversible a temperaturas inferiores a 37°C. Pueden ser simples, cuando están formadas por una sola inmunoglobulina, ó mixtas, formadas por inmunocomplejos. Se denomina crioglobulinemia cuando

están presentes en suero, y síndrome crioglobulinémico cuando se asocian a sintomatología. La producción de crioglobulinas puede ocurrir en enfermedades hematológicas o en aquellas en las que hay estimulación continuada del sistema inmune. Existe un pequeño porcentaje (5-10%) sin enfermedad asociada (crioglobulinemia esencial). Clásicamente, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha representado la mayoría de los casos de crioglobulinas diagnosticados en el laboratorio, pero el desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado drásticamente el manejo y la prevalencia de esta infección y probablemente también se haya modificado el perfil de pacientes en los que se detectan crioglobulinas.

**Objetivos:** Comparar la prevalencia y características de los pacientes con crioglobulinas antes y después de la era del VHC en la población de referencia de un hospital de tercer nivel.

**Material y método:** Estudio observacional descriptivo en el que se analizan todas las peticiones de análisis de crioglobulinas solicitadas al laboratorio desde el año 2009 hasta el 2022. Las peticiones se dividieron en 2 grupos teniendo en cuenta la introducción de la terapia contra el VHC: el primero incluye las peticiones entre los años 2009 y 2014 y el segundo entre los años 2015 y 2022. Se revisa la historia clínica para obtener datos de enfermedad subyacente y servicio peticionario. Evaluamos la incidencia y la evolución de la presencia de crioglobulinas antes y después de la era de los AAD.

**Resultados:** En el período más reciente, entre los años 2015 y 2022, se solicitaron 762 crioglobulinas al año, con una media de 2 positivas al año (0,26%), siendo los principales servicios peticionarios nefrología, reumatología y neurología. Ninguno de los dos pacientes con crioglobulinemia estaba infectado por VHC en este período, y la mayoría de los casos presentaba enfermedades autoinmunes. Por otro lado, en el período anterior, se solicitaron 235 peticiones al año con 14 positivos (6%), siendo más de la mitad (64%) pacientes infectados por el VHC. En este período, los principales servicios peticionarios son los mismos añadiendo el de digestivo.

**Conclusión:** El desarrollo de AAD ha cambiado drásticamente el manejo de la infección crónica del VHC. Los estudios mostraban que la infección representaba el 80 -90% de los casos de crioglobulinas positivas. Nuestros hallazgos sugieren que la situación ha cambiado, ya que los casos relacionados con el virus han disminuido continuamente desde 2011 (año en el que se comercializaron estos fármacos) y es a partir del año 2015 cuando observamos un cambio epidemiológico importante, ya que la incidencia de crioglobulinas positivas disminuye paralelamente a la disminución de casos de VHC, siendo actualmente las enfermedades autoinmunes las principales causantes de crioglobulinas positivas, probablemente debido a que desde el 2014, los AAD se han incluido en la prestación farmacéutica financiada por el Sistema Nacional de Salud.

#### Bibliografía:

1. Ramos-Casals M. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection in systemic autoimmune diseases. Med Clin (Barc). 2001 May 19;116(18):701-9.
2. Medina J. Etiopatogenia y manejo de la enfermedad extrahepática relacionada con el virus de la hepatitis C. Alimentos Pharmacol Ther 2004; 20: 129-4.



824

**DEFICIENCIA MÚLTIPLE ACIL-COA DESHIDROGENASA, A PROPÓSITO DE UN CASO**

I. González Hermoso, M.J. Ferri Iglesias, J. Francés Ferre, E. García Payá, P. Sirera Sirera, J.M. Álamo Marzo, M. Escalante Reyes, A. Armero Jarava.

*Hospital General Universitario, Alicante.*

**Introducción:** La deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) o aciduria glutárica tipo II, es una enfermedad autosómica recesiva que afecta al complejo mitocondrial ETF/ETF-Q0 encargado en el transporte de electrones alterando la  $\beta$ -oxidación y produciendo la acumulación de ácidos grasos y sus derivados (1).

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas desde formas severas en neonatos presentando hipoglucemia hipocetósica, acidosis, rabiomolisis, cardiomiopatía y hepatomegalias hasta formas más leves como en las formas de aparición tardía con debilidad muscular (1).

El diagnóstico en el laboratorio se basa en un estudio bioquímico donde se mostrará un aumento de los ácidos mono- y dicarboxílicos en orina al igual que un aumento de C4-C18 acilcarnitinas en sangre. El diagnóstico se confirmará con un análisis de los genes ETFA, ETFB y ETFDH los cuales están involucrado en esta enfermedad (2).

**Exposición del caso:** Neonato varón de padres consanguíneos con embarazo y parto normal, se le extrae una muestra de sangre seca en papel a los 3 días de vida para realizar el cribado neonatal. En esta muestra se mostró un aumento de C6, C8, C10 y el cociente C8/acetilcarnitina por encima del valor de referencia compatible con una deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).

Con 10 días de vida, se extrajo una segunda muestra donde se observó el perfil de acilcarnitinas alterado junto con un aumento de la creatinina quinasa y ferritina en las pruebas bioquímicas. Además, se analizaron los ácidos orgánicos en orina mostrando un aumento de ácido etilmalónico, 2-oxoglutarico y cítrico (Tabla 1).

Posteriormente, se realizó un estudio genético por sospecha de MADD mediante secuenciación masiva (NGS) donde se analizaron los exones y las regiones intrónicas flanqueantes de los genes ETFA, ETFB y ETFDH. Este estudio confirmó una mutación homocigótica en el gen ETFB con un cambio de nucleótido en posición 648 (c.648G>A), lo cual produce un cambio de tipo sinónimo en la proteína en posición 216 (p.Gln216Gln). Mediante un análisis bioinformático se sospecha que esta mutación afecta al proceso de splicing y según los criterios del American

College of Medical Genetics se considera como una variante probablemente patológica compatible con MADD.

**Discusión:** Este caso pone de manifiesto la importancia de la interpretación de los perfiles de acilcarnitinas en los programas de cribado neonatal para la detección de enfermedades metabólicas relacionadas con la  $\beta$ -oxidación.

El laboratorio clínico tuvo una alta importancia para revelar el desorden metabólico sin sintomatología evidente y que fue confirmado posteriormente mediante el estudio genético.

**Bibliografía:**

- Couce, M. L., Azuara, L. A., García-Jiménez, M. C., & Lamuño, D. G. (2022). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.
- Prasun, P. (2020). Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In M. P. Adam (Eds.) et al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.

825

**DÉFICIT DE BIOTINIDASA, A RAÍZ DE UN CASO**

M. Marín Martínez<sup>1</sup>, M. Reda Amiar<sup>2</sup>, M.J. Aguilar Castillo<sup>3</sup>, R. Yahyaoui Macías<sup>3</sup>, I. Ortiz Zafra<sup>1</sup>, A.M. Roldán Cabanillas<sup>1</sup>, M. Díez Blanco<sup>1</sup>, J. Vega Benjumea<sup>1</sup>, I. Del Águila Barrado<sup>1</sup>, M. Cuesta Sanz<sup>1</sup>, A. Ferrando Muñoz<sup>1</sup>, N.M. García Simón<sup>1</sup>, E. Donoso Navarro<sup>1</sup>, F.A. Bernabeu Andreu<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; <sup>3</sup>Hospital Materno Infantil, Málaga.

**Introducción:** El déficit de biotinidasa es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente que afecta a distintas vías metabólicas mediadas por carboxilasas dependientes de biotina implicadas en la gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y el catabolismo de aminoácidos ramificados. Las principales manifestaciones clínicas son neurológicas y cutáneas. En la época neonatal se manifiesta, generalmente, con hipotonía muscular, convulsiones, ataxia, y retraso del desarrollo, y con menos frecuencia, aparecen síntomas como déficit auditivo, dermatitis, alopecia, atrofia óptica e inmunodeficiencia. El déficit puede ser total o parcial según la actividad enzimática presente.

**Exposición del caso:** Se trata de un niño recién nacido con cribado neonatal alterado en el cuarto día de vida. Se confirmó el déficit enzimático al ver una actividad disminuida de la biotinidasa (0,2 nmol pABA/min.mL (V.R: 4,9-8,3)), si bien el niño no presentaba ninguna sintomatología, buen estado general, sin exantemas ni dermatitis ni alopecia.

Acilcarnitinas en sangre			Ácidos orgánicos en orina		
Acilcarnitinas	Resultado ( $\mu$ mol/L)	Valor de referencia	Acido orgánico	Resultado (mmol/mol creatinina)	Valor de referencia
Butirilcarnitina (C4)	0,99	0,05 – 0,59	Ac. Etilmalónico	305	7 – 21
Hexanoilcarnitina (C6)	0,20	0,01 – 0,1	Ac. 2-Oxoglutarico	2236	11 – 883
Octanoilcarnitina (C8)	0,41	0,01 – 0,15	Cítrico	3530	<1176
Decanoilcarnitina (C10)	0,41	0,02 – 0,19	<b>Bioquímica en sangre</b>		
Dodecanoilcarnitina (C12)	0,25	0,01 – 0,23	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>	<b>Valor de Referencia</b>
Tetradecanoilcarnitina (C14:2)	0,04	<0,03	Creatinina quinasa	3.497 U/L	<190
C8/acetilcarnitina	0,05	<0,02	Ferritina	549 $\mu$ g/L	20-200

Tabla 1. (Comunicación 824)

Posteriormente se procedió a realizar el estudio genético para confirmar el diagnóstico donde se detectaron dos mutaciones en el gen *BTD*:

- 1) a variante c.1330 G>C p.(Asp444His) es un cambio de tipo missense que afecta a un dominio funcional de la enzima. El cambio se encuentra descrito en distintas bases de datos clínicas como ClinVar (ID 1900) y HGMD como variante patogénica asociada al déficit de biotinidasa;
- 2) la variante c.98\_104delinsTCC (p.Cys33Phefs\*36) es una variante de tipo frameshift que produce la delección de 7 nucleótidos y la inserción de otros 3 nucleótidos en la posición 33 de la proteína, generando un cambio en la pauta de lectura dando lugar a un codón de parada prematuro 36 posiciones después. Esta variante se encuentra descrita en la base de datos clínica ClinVar (ID 1895) como patogénica asociada al déficit de biotinidasa.

En cuanto al tratamiento, se le empezó a administrar biotina 10 mg/día con una mejora significativa de su actividad enzimática unos meses después sin complicaciones clínicas.

Actualmente, con 2 años de edad pesa 13,6 Kg y mide 89,5 cm con un desarrollo psicomotor normal sin ninguna alteración clínica relevante. Presenta una hermana mayor ya afecta de este déficit de biotinidasa pero con mayor actividad enzimática.

**Discusión:** La detección del déficit de biotinidasa en el contexto del cribado neonatal es importante para prevenir posibles complicaciones o afectaciones neurocutáneas. Esto se puede prevenir de manera eficaz con la administración adecuada de biotina que es un tratamiento sustitutivo eficaz, definitivo y fácil de administrar permitiendo un desarrollo correcto del recién nacido.

Este caso resalta la importancia de la inclusión de la detección del déficit de biotinidasa en los programas de cribado neonatal a nivel nacional, ya que gracias a ello se han podido beneficiar tanto nuestro caso como su hermana evitándoles posibles complicaciones clínicas futuras asociadas a su enfermedad.

Así se resalta la importancia de los programas de cribado neonatal ya que permiten detectar y prevenir complicaciones de distintas enfermedades con el tratamiento adecuado.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad ha decidido incorporar la detección de esta enfermedad en la cartera básica común de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud.

#### Bibliografía:

- Akgun A., Clinical, biochemical and genotypical characteristics in biotinidase deficiency, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 34-11, 2021, 1425–1433.
- Forny, P., Recovery of enzyme activity in biotinidase deficient individuals during early childhood, *J Inherit Metab Dis.*, 45, 2022, 605–620.
- Canda E., Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies, *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 11, 2020: 127–133.

826

## DIAGNÓSTICO DE MCADD PREVIO A SU DEBÚT: IMPORTANCIA DEL CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES METABÓLICAS

D. Rodríguez González, A. González Delgado, G. Hernández Barroso, L. García Izquierdo, E.I. Silvera Mejías, M.S. Reverón Rodríguez, Y. Fernández Cladera, E. Laburu Dañoibeitia.

*Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.*

**Introducción:** La deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es un trastorno congénito de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Esta enzima se encarga de oxidar los ácidos grasos de cadena media (6-12 átomos de carbono), por lo que su déficit, impide la formación de acetyl-CoA, de manera que no se activa la gluconeogénesis ni la cetogénesis, con la consiguiente falta de sustratos energéticos.

Los síntomas clínicos son variables, desde asintomáticos a afectación multiorgánica, sin embargo, a menudo debutan de forma temprana tras situaciones de estrés metabólico. Las principales manifestaciones clínicas se deben tanto al acúmulo de metabolitos intermediarios tóxicos como a la deficiente obtención de energía e incluyen: hipoglucemia hipocetósica y vómitos, letargo, convulsiones e incluso coma, alteraciones hepáticas y musculares.

El pronóstico es muy bueno una vez que se establece el diagnóstico y se instituyen alimentaciones frecuentes para evitar períodos prolongados de ayuno, de ahí, la importancia de un diagnóstico precoz el cual, es posible al encontrarse incluida en el Programa de Cribado Neonatal o prueba del talón.

**Exposición del caso:** Recién nacido a término (38+4 sg.), peso al nacer 2900 gr., madre grupo A Rh+, sin antecedentes de interés. Embarazo controlado. Medicación durante la gestación: AAS (arterias uterinas patológicas). Serologías maternas negativas. Inmunizada frente a rubeola. Cribado de estreptococo del grupo B (EGB) positivo con profilaxis intraparto adecuada. Buen aspecto general, normocoloreado y bien perfundido. Sin signos de dificultad respiratoria.

En el laboratorio se recibe sangre de talón tomada a las 48h de vida en la que se objetiva elevación de acilcarnitinas de cadena media. Se recibe una segunda muestra, donde persiste dicha elevación:

Marcador	1ªmuestra (2 dv)	2ªmuestra (6 dv)
<b>C8</b>	0,51 (p.99,5:< 0,12 $\mu$ mol/L)	0,18 (p.99,5:< 0,14 $\mu$ mol/L)
<b>C8/C2</b>	0,02 (p.99,5:< 0,02)	0,01 (p.99,5:< 0,01)
<b>C6</b>	0,26 (p.99,5:< 0,10 $\mu$ mol/L)	0,13 (p.99,5:< 0,09 $\mu$ mol/L)
<b>C10</b>	0,41 (p.99,5:< 0,20 $\mu$ mol/L)	0,13 (p.99,5:< 0,23 $\mu$ mol/L)
<b>C10:1</b>	0,14 (p.99,5:< 0,11 $\mu$ mol/L)	0,16 (p.99,5:< 0,16 $\mu$ mol/L)
<b>C8/C10</b>	1,2 (p.99,5:< 1,30)	1,5 (p.99,5:< 1,28)

El paciente es derivado a la Unidad Clínica de Referencia para realizar los estudios de confirmación. En el perfil de ácidos orgánicos en orina se observa un leve aumento del ácido adípico (20mmol/mol creatinina, V.R.<13), perfil plasmático de aminoácidos y acilcarnitinas en orina sin alteraciones, carnitina libre y total normal, con leve aumento

de acilcarnitinas de cadena media (C6,C8,C10:1) y de la relación C8/C2 en plasma, siendo este perfil compatible con MCADD.

Marcador	Resultado $\mu\text{mol/L}$
C6	0,23 (V.R.0,01-0,11)
C8	0,25 (V.R.0,03-0,15)
C10:1	0,24 (V.R.0,02-0,18)
C8/C2	0,04 (V.R.0,01-0,02)

El estudio genético del exoma dirigido en el gen ACADM confirma la presencia en heterocigosis de una variante patogénica (c.985A>G;p.(Lys329Glu)) junto a una variante de significado incierto-probablemente patogénica (c.508G>T;p.(Ala170Ser)).

**Discusión:** Este caso clínico pone de manifiesto el importante papel del laboratorio en el diagnóstico precoz de los errores innatos del metabolismo. Gracias a la detección temprana, el paciente no desarrolló ninguna sintomatología y fue posible el diagnóstico e instauración de recomendaciones dietéticas tempranas, evitando el desarrollo de futuras crisis metabólicas y daños neurológicos irreversibles en el paciente.

827

## EL RETO DE CRIBAR LA DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA EN EL PERIODO NEONATAL

D. Rausell Félix<sup>1</sup>, J. Tortosa-Carreres<sup>1</sup>, R. Andreu Escrivá<sup>1</sup>, A. Martínez-Cerezuela<sup>1</sup>, J.V. Marcos Tomás<sup>1</sup>, S. Ruiz Aja<sup>1</sup>, S. Castán Cameo<sup>2</sup>, P. Marqués Coloma<sup>2</sup>, B. Laiz Marro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia; <sup>2</sup>Dirección General de Salud Pública, Valencia.

**Introducción:** El cribado de la deficiencia de biotinidasa (DBI) ha supuesto un reto por la multitud de factores preanalíticos y analíticos que afectan a la medida de la actividad biotinidasa(1).

**Objetivos:** 1) Describir la prevalencia de la DBI en nuestra población de recién nacidos (RN). 2) Describir el perfil enzimático y genético de los casos derivados a la unidad de referencia (UR). 3) Estudiar la variación de la actividad biotinidasa (ABI) de nuestra población en función de la edad gestacional. 4) Estudiar la variación estacional de la ABI.

**Material y método:** Periodo junio 2020-octubre 2022. Toma de muestra: cribado 48 hdv; recibido 5-13 ddv. Método analítico: ensayo fluorimétrico semicuantitativo. Punto de corte junio 2020: ABI 70U (P0.5). Punto de corte desde julio 2020: ABI 50U (P0.1: corresponde la 30% de la media de ABI de nuestra población (PABI)). Criterio de derivación urgente: ABI 17U (PABI=10%). Criterios confirmación: PABI<30% y/o 2 mutaciones en gen *BTD* (leve/grave-grave/grave). Prueba para comparación de medias: U-Mann Whitney.

**Resultados:** RN cribados 85996. El primer mes de cribado derivamos a la UR 6 casos. Sólo 2 se confirmaron por lo que bajamos el punto de corte. RN derivados con punto de corte 50U: 20. No detectamos ninguna deficiencia profunda. Casos confirmados según criterios descritos: 14 deficiencias parciales. VPP 70%. Prevalencia: 1/6143 RN.

Actividad biotinidasa según edad gestacional: a) RN a término: n79751, mediana ABI=167U, 30% de la media=50U; b) prematuros: n5345, mediana ABI=161U, 30% de la media=48U; c) grandes prematuros: n1138, mediana ABI=168U, 30% de la media=50U. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a término y prematuros (p<0,0001).

Variación estacional de ABI: a) Invierno (octubre-abri): RN a término 40785, mediana ABI=170, P0.1=50,4; b) Verano (mayo-septiembre): RN a término 38966, mediana 161, P0.1=48,0. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los grupos invierno y verano (p<0,0001).

**Comentarios:** a)La medida de la actividad enzimática en suero, por sí misma, no es suficiente para clasificar correctamente los casos derivados a la UR, b) En RN homocigotos para la mutación prevalente (p.Asp424His) con %ABI < 30, hay que buscar otras mutaciones en el gen *BTD* que justifiquen dicha actividad, pues en este grupo se espera un %ABI alrededor de 50, c) Se ha descrito que la ABI disminuye con la edad gestacional sin embargo nuestro grupo de grandes prematuros presentó valores de ABI iguales a los niños a término. El uso de determinados antibióticos aminoglucósidos, y de otros fármacos, en los niños ingresados en UCIs neonatales podría justificar estos valores, d) En base a estos hallazgos nos planteamos repetir, en grandes prematuros, el cribado de biotinidasa a los 15 ddv para evitar falsos negativos, e) debemos analizar porqué nuestro sistema de valijas refrigeradas no ha evitado la variación estacional.

### Bibliografía:

- Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. Mol Genet Metab. 2010 May;100(6):13. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.01.003.

Casos derivados:					
Genotipo	Efecto sobre proteína	nº casos	%ABI Suero	ABI cribado(U)	%ABI cribado
p.Asp424His/p.Gln456His	leve/grave	10	17-39	26-50	16-30
p.Asp424His/p.Ser311Argfs*23					
p.Asp424His/p.Thr512Met					
p.Asp424His/p.Pro477Ser					
p.Asp424His/p.Asp444His+p.Ala171Thr					
p.Asp424His/p.Thr214Asn	leve/VUS	1	24	26	16
p.Asp424His/p.Asp424His	leve/leve	2	25-30	48-50	20-30
p.Asp424His/p.Asp424His	leve/leve	6	35-68	38-50	23-30
0 mutaciones		1	29	50	30

(Comunicación 827)

- Canda, Ebru et al. "Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations." *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM vol. 31,8 (2018): 917-926. doi:10.1515/jpem-2018-0148

828

### ESTUDIO DE MARCADORES ANALÍTICOS DE DETERIORO COGNITIVO

A. Cerezo Nicolás, J. Martínez Mayordomo, M.F. López Marín, S. López Martínez, R. Martínez López, L. Navarro Casado.

*Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.*

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer (EA) se define como el deterioro cognitivo adquirido que impide la realización adecuada de las actividades de la vida diaria. Es la causa más frecuente de demencia en el anciano. El diagnóstico de EA es clínico, apoyándose en pruebas radiológicas, histológicas y bioquímicas.

Las bajas concentraciones de péptido  $\beta$ -amiloide 1-42 (AB42) en el LCR predicen la progresión a EA y la formación de depósitos de  $\beta$ -amiloide en el cerebro. Las proteínas TAU y TAU fosforilada (pTAU) están sobreexpresadas en el LCR de estos pacientes, siendo la presencia de pTAU más específica para la EA. Estos biomarcadores, junto a  $\beta$ -amiloide 1-40 (AB40) son útiles para el diagnóstico temprano, estadificación de la enfermedad, pronóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento.

**Objetivos:** Estudio descriptivo de los marcadores de deterioro cognitivo empleados en nuestro laboratorio.

Estudiar el uso como marcador de deterioro cognitivo de la relación entre las concentraciones en LCR de AB42 y de pTAU, y la concordancia de éste marcador con el ratio AB42/AB40.

**Material y métodos:** Se recogen del Sistema Informático del Laboratorio (OMEGA 3000) los resultados para las pruebas AB40, AB42, TAU, pTAU, de los pacientes estudiados en un Hospital de tercer nivel entre los años 2019 y 2021.

Se unifican los datos en Excell® y se exportan a R software® para su análisis.

**Resultados:** Se estudian 593 analíticas, de las cuales 353 corresponden a mujeres (59,5%).

La distribución por año es 28,1%, 21,9% y 49,9% para los años 2019, 2020 y 2021 respectivamente.

El primer problema con el que nos encontramos es la ausencia de unos valores de referencia claramente establecidos para la interpretación de los resultados. Para este trabajo emplearemos los establecidos en nuestro laboratorio, basados en revisiones bibliográficas y comparación con otros centros.

Los resultados obtenidos son:

	N	Media	Mediana	Punto de corte patológico	Nº casos patológicos
AB42 (pg/ml)	551	763,64	666	< 725	269 (48,8%)
AB40 (pg/ml)	331	11071,37	10493	< 7755	79 (23,9%)
TAU (pg/ml)	546	506,85	403	> 410	263 (48,2%)
pTAU (pg/ml)	552	80,62	61,75	> 59	291 (52,7%)
AB42/AB40	331	0,0683	0,0585	< 0,068	204 (61,6%)
AB42/pTAU	551	15,596	9,956	< 17,3	346 (62,8%)

Mostramos la comparación entre las dos razones:

		AB42/P-TAU	
		Negativo	Positivo
AB42/AB40	Negativo	117	10
	Positivo	2	202

**Conclusiones:** Se observan resultados patológicos de marcadores aislados en menos de la mitad de los pacientes estudiados, aumentando este porcentaje a la hora de estudiar las ratios.

Existe una buena concordancia entre las dos ratios. Se realizan los tests estadísticos exacto de Fisher y Chi-cuadrado con el fin de ver que la equivalencia entre ambos marcadores es estadísticamente significativa ( $p$ -valor <  $2.2e^{-16}$ ).

Observamos discordancia en 12 de los pacientes, describiéndose clínica de EA en cuatro de ellos, que habían resultado positivos para la relación AB42/pTAU y negativos para AB42/40. Con esto podemos deducir que la relación AB42/pTAU tiene un mayor valor predictivo positivo, lo cual podría ser de utilidad, especialmente en las fases precoces de la enfermedad.

#### Bibliografía:

- Janeiro: Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med* 2021; 2(1): 39-50.
- Keshavan A: Concordance of CSF measures of Alzheimer's pathology with amyloid PET status in a preclinical cohort: A comparison of Lumipulse and established immunoassays. *Alzheimer's Dement.* 2021;13:e12131.
- Monge-García V: Aportación del cociente A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 al concepto enfermedad de Alzheimer contribuye al deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol* 2021;72 (11):371-376.

829

### EVALUACIÓN DEL RIESGO DE EVOLUCIÓN DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DESDE EL LABORATORIO CLÍNICO

M.D.L.M. Calero Ruiz, N. Rico Rios, A. Sáez-Benito Godino.

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

**Introducción:** Las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI) se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal en sangre, estable en el tiempo. Ante este hallazgo casual es importante la implicación del laboratorio para calcular el índice de progresión. Para ello, ante su detección realizamos el inmunotipado, ratio cadenas Kappa/lambda en suero y la cuantificación del componente monoclonal. Además realizamos cuantificación de inmunoglobulinas con la finalidad de detectar inmunoparesia asociada.

**Objetivo:** Conocer la evolución de los pacientes diagnosticados de GMSI y la concordancia clínica con el informe de riesgo emitido por el laboratorio.

**Material y método:** Estudio descriptivo de las GMSI detectadas durante el año 2021, así como el informe de riesgo de progresión emitido por el laboratorio.

En nuestra unidad la clasificación se realiza según guías de práctica clínica recomendadas por la sociedad de Hematología, Así, realizamos cuantificación del componente monoclonal (punto de corte 1,5g/dL), cociente kappa/lambda libre en suero alterado (<0,26 o >1,65) e isotipo de inmunoglobulina involucrada (IgG mejor pronóstico). De esta manera clasificamos a los pacientes en bajo riesgo, intermedio-bajo, intermedio-alto o alto, según presenten ningún factor de riesgo, uno, dos o los tres, respectivamente.

**Resultados:** Durante dicho año se detectaron un total de 178 GMSI, de las cuales 99 (56%) fueron catalogados como riesgo bajo, 50 de ellas (28%) se catalogaron como riesgo intermedio-bajo, 25 casos (14%) como riesgo intermedio-alto y 4 (2%) con riesgo alto.

Todas las de riesgo bajo presentaban isotipo IgG, sin alteración del ratio de cadenas y con una cuantificación de la paraproteína <1,5g/dL. En ninguna de ellas se detectó inmunoparesia del resto de inmunoglobulinas y ninguna progresaron en las revisiones periódicas cada 4-6 meses.

Las GMSI como intermedio-bajo eran un 76% IgG pero con alteración del ratio, un 19% de tipo IgM y un 5% de tipo IgA pero siempre con ratio normal. En este caso un 16% de ellas presentaban disminución en la inmunoglobulinas no involucradas.

En las clasificadas con riesgo intermedio-alto todas presentaban un componente monoclonal <1,5g/dL y eran de isotipo M un 59% de los casos e Ig A el 61% restante. En estos casos la inmunoparesia era evidente en un 32% de los casos.

Finalmente, las clasificadas como riesgo alto y presentaban los 3 factores de riesgo, todas ellas ofrecían unos valores de Inmunoglobulinas por debajo de los niveles de normalidad excepto la involucrada.

Con respecto a la progresión el 100% de las de alta progresión derivaron en mieloma múltiple (MM) durante el año siguiente al diagnóstico mientras que las restantes fueron del 8%, 4% y 0% para riesgo intermedio-alto, intermedio-bajo y bajo, respectivamente. Con respecto a la inmunoparesia, todas las GMSI que evolucionaron a MM presentaban niveles de inmunoglobulinas disminuidas.

#### Conclusiones:

- Se pone de manifiesto el valor del laboratorio al realizar informes interpretativos personalizados.
- La inmunoparesia podría valorarse como un riesgo más a tener en cuenta a la hora de valorar el riesgo de progresión a MM.
- Debemos valorar la progresión a los dos años, para ver si estos resultados se ven modificados.

#### Bibliografía:

1. López Gómez JM, Sacristán Enciso B, Fernández-Cavada Pollo MJ, Bueno García V and Gómez Vera S. Gammopatía monoclonal de significado incierto y evolución a mieloma múltiple: Experiencia en 153 pacientes. SEMERGEN 2021; 47(7):441-447.
2. R.A. Kyle, D.R. Larson, T.M. Therneau, A. Dispenzieri, S. Kumar, J.R. Cerhan, *et al.* Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med 2018; 378:241-249.

830

### EVALUACIÓN KL-6 Y GDF-15 COMO NUEVOS BIOMARCADORES SÉRICOS PARA LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN LA COVID-19

R. Perez Garay<sup>1</sup>, L.C. Jimenez Ros<sup>2</sup>, E. Martinez De La Puente Molina<sup>2</sup>, I. Jimenez Ventura<sup>2</sup>, A. Garcia De Vicuña Melendez<sup>2</sup>, S. Mejide De La Fuente<sup>3</sup>, S. Perez Fernandez<sup>4</sup>, E. Arana Arri<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>OSI Ekerraldea Enkarterri Cruces. Hospital Universitario Cruces. Clinical Analysis Service, Cruces University Hospital. Immunopathology Group, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo; <sup>2</sup>OSI Ekerraldea Enkarterri Cruces. Hospital Universitario Cruces., Barakaldo; <sup>3</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Plataforma Coordinación Científica, Barakaldo; <sup>4</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Bioestadística – Coordinación científica, Barakaldo; <sup>5</sup>Scientific Coordinator en Biocruces Bizkaia Instituto Investigación Sanitaria / Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo.

**Introducción y objetivos:** El marcador KL-6 (glicoproteína Krebs Von den Lengen) se asocia a daño pulmonar en la neumopatía intersticial y en la fibrosis pulmonar, y el factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF-15) al daño cardíaco. El **KL-6** es una glicoproteína mucina-like y los niveles elevados en suero se correlacionan con el grado de daño pulmonar (fibrosis pulmonar) (Yamaya et al., 2021). Los niveles séricos de KL-6 están más elevados en pacientes graves y pacientes con mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar irreversible post-COVID (d'Alessandro et al., 2020). El **GDF-15**, conocido como citoquina-1 inhibitoria [MIC-1], es un factor de crecimiento transformante beta que participa en procesos inflamatorios, cardiovasculares y en cáncer. Los miocitos cardíacos producen y secretan GDF-15 en respuesta al estrés oxidativo. En un estudio de una cohorte de pacientes COVID-19, las pruebas de imagen revelaron un compromiso cardíaco en el 78% de los pacientes e inflamación miocárdica en el 60%, independientemente de la gravedad y curso de la enfermedad aguda, y tiempo desde el diagnóstico (Puntmann et al., 2020).

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar la utilidad del KL-6 y GDF-15 como indicadores de estratificación de riesgo (leve, moderado o grave) de los pacientes con COVID-19 frente a una población control.

**Material y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo, se analizan 103 muestras (plasma EDTA-K3) pacientes COVID-19 y 15 donantes pre-COVID. Los pacientes COVID se clasifican en graves si hay ingreso en UCI.

El KL-6 se cuantifica en el analizador LUMIPULSE® G600II de Fujirebio® (quimioluminiscencia (CLEIA)) y el GDF-15 en el Cobas e 801 (electroquimioluminiscencia (ECLIA)) Roche®.

Se utiliza el test de Shapiro-Wilks para comprobar la normalidad. Al no seguir una distribución normal se presenta la mediana y el rango intercuartil y se aplica el test U de Mann-Whitney para analizar diferencias ( $p < 0,05$ ). Los puntos de corte se calculan mediante Bootstrapping con 1000 iteraciones. Los análisis se realizan con el software estadístico R (versión 4.2.2).

**Resultados:**

	Todos N=118	Enfermos N=103	Sanos N=15	p-valor
KL6 U/mL	404 (276-629)	430 (318-661)	266 (184-335)	<0.001
GDF-15 pg/mL	2174 (1105-6103)	270 (1378-6607)	576 (434-836)	<0.001
	Enfermos N=80	Leves- Moderados N=52	Graves N=28	
KL6 U/mL	400 (278-624)	367 (238-476)	518 (372-716)	0.001
GDF-15 pg/mL	1904 (1218-4590)	1505 (811-2475)	3359 (2353-8680)	<0.001
Bootstrapping				
KL6 U/mL	375 (267-439) AUC 0.81			
GDF-15 pg/mL	1166 (734-1166)			

El AUC para el marcador KL-6 es 0.81 con Sensibilidad (S) 0.69 y Especificidad (E) 0.87 y para el GDF-15 AUC 0.93 con S 0.82 y E 1.

**Conclusiones:** El KL-6 y GDF-15 muestran diferencias estadísticamente significativas entre la población sana y enferma, así como entre los pacientes más graves. Ambos pueden ser biomarcadores útiles asistencialmente.

Sería necesario un tamaño muestral mayor para comprobar el punto de corte GDF-15, ya que en nuestro estudio no se observan diferencias significativas con 15 muestras control.

Los resultados del estudio se correlacionan con lo descrito en la literatura.

#### Bibliografía:

- Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a clinical marker for severe COVID-19: A systematic review and meta-analyses. *Virology*. 2022 Jan; 566: 106–113. Yamaya et al. Serum KL-6 concentrations as a novel biomarker of severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct; 92(10): 2216–2220. *M.d'Alessandro*
- Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Nov 1;5(11):1265-1273. V Puntmann et al.

831

## IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA DISTINGUIR UN TRASTORNO DE ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO ENTRE OTRAS POSIBLES PATOLOGÍAS

J.J. Fernández Martín, P. Torralbo Martín, M.O. Schweiss, D. Fernández Jiménez, R.M. Poyatos Martínez, U.M.D.E.M. (umem), T. De Haro Muñoz.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

**Introducción:** La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal de transmisión autosómica recesiva caracterizada por mutaciones en el gen GBA (1q21) que codifica la glucocerebrosidasa, o en casos muy infrecuentes, en el gen PSAP que codifica la saposina C. La deficiencia enzimática conduce al acúmulo de glucosilceramida (o beta-glucocerebrosidasa) en el hígado, bazo y médula ósea (células de Gaucher). Comprende tres tipos principales (tipos 1, 2 y 3), una forma fetal y una variante con afectación cardiovascular. La EG tipo 1 (90% de

los casos) es la forma crónica y no neurológica asociada con organomegalia (bazo, hígado), anomalías óseas y citopenia. El diagnóstico consiste en la medición de los niveles de glucocerebrosidasa en los leucocitos circulantes, junto al análisis genético del gen afectado. Existen dos tipos de tratamientos: terapia enzimática sustitutiva y la terapia de reducción de sustrato.

**Exposición del caso:** Paciente de 52 años en seguimiento por trombopenia inmune primaria (PTI), que acude al servicio de urgencias con clínica de vértigos e inestabilidad. Se deriva a consulta de hematología para despistaje de hemopatía central debido a la asociación de PTI, en respuesta parcial de larga datación (plaquetas 51.000/ $\mu$ L), asociada a anemia microcítica y esplenomegalia (previo descarte de cinética plaquetaria).

Se realiza un análisis bioquímico, cuya única alteración es una elevada ratio (1.99) (rango normal 0.26- 1.65) de cadenas kappa libres/cadenas lambda libres que, tras realizar inmunofijación, no se descarta componente monoclonal. Se realiza aspirado de médula ósea (MO), presentando grumo normal, inversión de la relación mielóide-eritroide, diseritropoyesis significativa, ausencia de infiltrado celular patológico y negativo en sideroblastos. Cariotipo de MO mediante FISH y estudio de marcadores moleculares mediante NGS en panel comercial *Sophia Genetics* descartan hemopatía central.

Sin embargo, ante el hallazgo morfológico en MO de células histiocitarias con citoplasma de aspecto fibrilar sugerentes de células de Gaucher, se envía muestra de sangre seca para despistaje de EG. Se detecta una actividad enzimática Beta-Glucosidasa disminuida (1.4  $\mu$ mol/L/h, valor de referencia (VR) 5,4 – 30). Para confirmar el diagnóstico, se remite muestra de sangre líquida (dos tubos EDTA), que reitera la baja actividad Beta-Glucosidasa leucocitaria (0.2nmol/h/mg, VR 1.2-7), elevada actividad plasmática de quitotriosidasa (155.9  $\mu$ mol/L/h, VR 5.8-44.1) y Liso-GB1 (54.1ng/mL, VR 0.3-6). El estudio genético confirma variante patogénica autosómica recesiva en homocigosis en el gen GBA (NM\_000157.4(GBA): c.1226A>G, p.Asn409Ser), compatible con EG tipo 1. Se inicia tratamiento con miglustat 100mg/8h, y la monitorización de la evolución y la respuesta al tratamiento mediante los niveles de quitotriosidasa y Liso-GB1.

**Discusión:** Gracias a la comunicación de la unidad de Análisis Clínicos, de la que forma parte el servicio de Hematología, y a la implicación de la Unidad Multidisciplinar de Enfermedades Minoritarias (UMEM) del hospital, y a la evaluación global de los hallazgos clínicos junto al conocimiento de las enfermedades raras, se ha obtenido el diagnóstico definitivo, y se ha instaurado el tratamiento idóneo para mejorar la clínica de la paciente.

#### Bibliografía:

- Giufreda et al. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023; 18:27. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02623-7>
- Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Enfermedad de Gaucher [consultado 05 May 2023]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=ES&Expert=355](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=355)
- Priya S. et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2022; 135:2 [154-162]. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.009>

832

### INTERFERENCIA DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON: A PROPOSITO DE UN CASO

N. Padilla Apuntate, C.G. Puerto Cabeza, C. García Carro, E. García González.

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre (Cu) caracterizado por la acumulación tóxica de éste en el hígado y otros tejidos. El diagnóstico, que se ve dificultado por la variabilidad de los síntomas entre individuos, bioquímicamente se basa en un déficit de Cu y ceruloplasmina en suero combinado con un incremento de la excreción de Cu urinario y/o niveles altos de Cu en el tejido hepático. Recientes estudios concluyen que la determinación del Cu intercambiable que representa la fracción no unida a la proteína ceruloplasmina, puede convertirse en un futuro en la prueba de referencia para el diagnóstico bioquímico de la EW, ya que presenta una sensibilidad y especificidad muy elevadas.

**Exposición del caso:** Paciente de 41 años que acude a urgencias repetidas veces por dolor abdominal. Último episodio: acude por empeoramiento del estado general con meses de evolución, con postración, mareo, edemas en extremidades con fovea, metrorragia desde hace un año no filiada, y aumento del perímetro abdominal. Coloración amarillenta de la piel y escleróticas. Refiere temblor en extremidades y a veces en los labios. Afebril en todo momento. Sin síntomas miccionales, presencia de orinas más oscuras.

#### Antecedentes clínicos:

- DM insulinodependiente. Cirrosis hepática con hipertensión portal de etiología no filiada, ingreso por descompensación edematoascítica el mes pasado y 2 años atrás.
- Portadora de dispositivo intrauterino (DIU), hormonal hace 1 año.

#### Exploración física:

- Abdomen: Globuloso, distendido, fluctuante, sin masas ni megalias. Sin signos de peritonismo.
- EEl: Edema con fovea bilateral, sin signos de trombosis venosa.
- En la analítica destacan: Bilirrubina total: 2.46 mg/dL. Bilirrubina directa 0.49 mg/dL. Lipasa 40 U/L. GGT 55 U/L. GOT 42 U/L. GPT 23 U/L.

Ingresa en planta. Tras observar en la paciente afectación neurológica se solicitaron las determinaciones séricas de Cu: 93 mg/dL (rango normal: 80-155mg/dL) y ceruloplasmina 21.7 mg/dL (rango normal: 22-58mg/dL) y el Test de Hoesch, estudio cualitativo, que resultó dudoso.

Aunque los valores de Cu y ceruloplasmina no eran alarmantes, desde el laboratorio se decidió medir el Cu intercambiable y se solicitó el Cu en orina de 24h.

Cu en orina: 291.2 mg/24h (normal<50mg/24h).

Cu intercambiable-REC: 22.1%, calculado con la fórmula:  

$$REC (\%) = \left( \frac{Cu_{\text{exch}}}{Cu_{\text{total}}} \right) \times 100$$

Para la determinación del Cu<sub>exch</sub> se siguió el procedimiento propuesto por El Balkhi et al. DOI: 10.1007/s00216-009-2809-6.

Se inició el tratamiento con Zinc con buena tolerancia.

**Discusión:** La paciente fue diagnosticada de EW, con afectación hepática, transaminasas elevadas y una alta

excreción urinaria de Cu. La concentración de Cu en suero y ceruloplasmina estaban enmascaradas por el uso de tratamientos anticonceptivos. El facultativo de bioquímica cumple una labor muy importante en la intercepción de posibles interferencias que puedan causar falsos negativos o positivos, y en la búsqueda de poder solventarlas. Los limitados estudios hasta la fecha parecen sugerir que un REC >15-19% (cut-off según estudio) orienta a enfermedad de Wilson, en este caso resultó ser una herramienta útil para el diagnóstico de la EW.

#### Bibliografía:

1. Martínez-Morillo, E. "Actualización en el diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 3, no. 2, 2022, pp. 114-125.
2. El Balkhi S. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem.* 2009 Jul;394(5):1477-84. doi: 10.1007/s00216-009-2809-6. Epub 2009 May 7. PMID: 19421744.

833

### PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE EL HALLAZGO DE UN PICO MONOCLONAL

E. Varela Piñón<sup>1</sup>, I. Pérez Lucendo<sup>1</sup>, R. Ferreirós Martínez<sup>2</sup>, I. Granero Cremades<sup>1</sup>, B. Otero Victorero<sup>1</sup>, J. Ponte Fissgus<sup>1</sup>, M.Á. Sanz De Benito<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

**Introducción:** Las gammopatías monoclonales (GM) constituyen un conjunto de trastornos diversos asociados a una proliferación de células B maduras. Se caracterizan, con alguna excepción como es el caso del mieloma no secretor, por la secreción de inmunoglobulinas intactas o fragmentos, que desde el punto de vista inmunoquímico y electroforético, son homogéneas. Esto se conoce como componente monoclonal (CM).

En pacientes de atención primaria (AP) es frecuente el hallazgo casual de un pico monoclonal de escasa cuantía (<3g/dL), y sin aparente repercusión clínica en el momento actual, pero que podría progresar a malignidad posteriormente, catalogándolos como GMSI. La GMSI es una patología que no presenta clínica asociada y presenta un riesgo de progresión a malignidad en los 5 primeros años del 1%.

Por el contrario, el mieloma quiescente (MQ) tiene un riesgo de progresión a malignidad del 10% en los 5 primeros años. Por lo que resulta fundamental un óptimo seguimiento de las GMSI para el diagnóstico temprano y prevención de las complicaciones relacionadas con el mieloma múltiple (MM).

**Objetivos:** Optimizar la derivación de pacientes desde AP a la consulta de Hematología, mediante la propuesta por parte del laboratorio de ACL de un protocolo de actuación ante el hallazgo de CM en el proteinograma.

**Materiales y métodos:** Basándonos en las actualizaciones de las últimas guías clínicas, desde el servicio de Análisis Clínicos de nuestro hospital, hemos creado un protocolo que estratifica a los pacientes con GMSI según el riesgo de progresión bioquímica, ampliando las

siguientes pruebas: calcio total, LDH, Albúmina, perfil renal y hepático, etc.

Priorizamos la derivación de aquellos pacientes con GMSI de alto riesgo de progresión a la consulta de Hematología.

Y proponemos la vigilancia por el médico de AP mediante controles periódicos de aquellos pacientes con GMSI de bajo riesgo de progresión.

La propuesta del protocolo se resume en la siguiente tabla:

DETERMINACIONES	RIESGO PROGRESIÓN BAJO	RIESGO PROGRESIÓN MEDIO/ALTO
CM IgG CM no IgG	<1.5 g/dL <1 g/dL	>1.5 g/dL >1 g/dL
B2-microglobulina	<3.5 mg/dL	>3.5 mg/dL
Ratio cadenas ligeras	>0.2 y <7	<0.2 y >7
Cadena ligera	<100	>100
Inmunoglobulinas (sin inmunoparesia)	Normal	Superior al límite de referencia
Inmunofijación en suero	Identificación CM	Identificación CM
	Seguimiento por el médico de AP	Derivar al paciente a la consulta de Hematología

**Resultados:** De 3696 proteinogramas realizados en AP, 135 presentaron CM de nuevo diagnóstico. 82 se clasificaron como riesgo bajo de progresión y 53 como riesgo alto. Se derivaron a los pacientes con alto riesgo a la consulta de Hematología de forma preferente, para iniciar el tratamiento y seguimientos necesarios, y se hizo seguimiento de los pacientes de bajo riesgo por parte del médico de Atención Primaria.

**Conclusiones:** El laboratorio Clínico representa un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de las gammopatías monoclonales con la realización del estudio de proteínas, aportando pruebas complementarias que no han sido peticionadas inicialmente y apoyando al clínico en la toma de decisiones, siempre con el objetivo de mejorar la atención sanitaria en beneficio del paciente.

#### Bibliografía:

- "Recomendaciones sobre la separación electroforética de las proteínas plasmáticas en el suero." Recomendación (2014) Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico Comisión de Proteínas1 D. Pérez Surribas, M.C. Cárdenas Fernández, E. Zapico Muñoz, Mateos et al. Blood Cancer Journal (2020) 10:102. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3>
- "Recomendaciones para el estudio de las gammopatías monoclonales". Documento de consenso (2009) Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH). Comité Científico Comisión de Proteínas1 (SEQC) y Grupo Español de Mieloma2 (AEHH) Documento I. Fase 3. Versión 3 Preparado por: C. Martínez-Brú, R. García Sanz y J. Martínez-López.

834

## TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA DE APARICIÓN EN LA EDAD ADULTA

M. Unceta Suárez, A. El Moutawakil El Alami, P. Conde Rubio, L. Ceberio Hualde, A. Arza Ruesga, E. Martínez de la Puente Molina, J. De Las Heras Montero, G. Lopez De Frutos.

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

**Introducción:** Los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son un grupo de enfermedades metabólicas causadas por la deficiencia de una de las 6 enzimas (NGS, CPS1, OTC, ASS, ASL, ARG1) o de uno de los 2 transportadores (ORNT1, CITRIN) involucrados en el ciclo de la urea. En la mayoría de los casos son diagnosticadas en los 1º meses de vida aunque también tienen su inicio en la edad adulta. Estos trastornos han de sospecharse ante episodios neurológicos y o psiquiátricos o síntomas crónicos evocadores como vómitos, dolor cabeza, aversión proteínas ..identificando factores desencadenantes como infecciones, fármacos (valproico) o alta ingesta proteica.

Se describen dos formas de aparición en la edad adulta que se derivaron recientemente a nuestro centro para su diagnóstico y seguimiento.

**Caso 1:** Mujer de 26 años que acude al Sº Urgencias por deterioro del estado general de 3 días de evolución asociando bradiquipsia y debilidad generalizada de 24 h de evolución y que comienzan con vómitos sin clínica abdominal. Hace unos años refiere una historia similar con un cuadro autolimitado.

Análítica al ingreso: Amonio 340 uM, Alcalosis respiratoria PH 7.51, pCO2 25 (<35).

Tras tratamiento con lactulosa, 5ª día: Amonio 205uM. AA plasma (uM): Gutamina 1109 (<838), Citrulina 22(23-58). Acidos orgánicos en orina (mmol/mol creat): orótico 9.5 (<5.1) y uracilo 95.4 (<64.5). Este perfil es compatible con déficit de Ornitina Transcarbamilasa (OTC) que se confirmó en el estudio genético el estado de portadora de la variante c.1022T>C, p.(Leu341Pro), probablemente patogénica en el gen OTC (A.R ligada al X).

**Caso 2:** Hombre de 59 años que acude al Sª Urgencias por desorientación y alteración del lenguaje. Tras status focal izdo se le administra valproico y levetiracetam presentando amonio 191uM. Fue tratado con lactulosa y suspensión de valproico con rápido descenso de amonio. Se solicita perfil metabólico por presencia de factores desencadenantes.

AA plasma (uM):Ornitina 576 (<142), Homocitrulina 12 (<2).

AA orina (mmol/mol creat): Ornitina 11 (<5), Homocit 70 (<0.5). Se sospecha de síndrome HHH (ORNT1) por Hiperornitinemia, Homocitrulinuria e Hiperamonemia.

Estudio genético: el paciente porta la variante c.646G>A, p.(G216S), probablemente patogénica en homocigosis en el gen SLC25A15 (transportador ORNT1).

Ambos pacientes se encuentran en el momento actual con una dieta restringida en proteína y suplementos de arginina o citrulina.

**Discusión:** La búsqueda de Trastornos del ciclo de la urea es altamente recomendable en todos los pacientes que presenten una encefalopatía inexplicable especialmente si van acompañados de síntomas gastrointestinales o psiquiátricos.

Ha de realizarse divulgación en la labor de



identificación y de adopción de medidas de tratamiento o derivación a centros especializados para tratamiento con hemodiafiltración y quelantes tan pronto como se identifique la hiperamonemia en los pacientes con síntomas y o si el nivel de amonio >200uM en base a prevenir secuelas neurológicas y/o edema cerebral como complicación fatal en estos pacientes.

835

### UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE LACTATO Y AMONIO EN EL LABORATORIO CLÍNICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MCARDLE

C. Macías Blanco, L. Valentín Aragón, S. Castañeda Nieto, M. Barcos Martínez, I. Espejo Portero, F. Rodríguez Cantalejo.

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

**Introducción:** El laboratorio clínico juega un papel esencial en el cribado inicial mediante pruebas bioquímicas ante la sospecha de miopatías. En pacientes con sospecha de enfermedad de McArdle, se miden las curvas de lactato y amonio tras ejercicio. En sujetos sanos, durante la fase anaeróbica del ejercicio intenso, el lactato aumenta entre 4-6 veces su valor basal, con un pico a los 1-2 minutos. Por el contrario, una curva de lactato "plana" es diagnóstica de McArdle, y además, el amonio aumenta mucho tras el test de ejercicio en estos pacientes.

**Objetivos:** Revisar la casuística de test de intolerancia al ejercicio realizados durante los últimos 4 años en nuestro laboratorio de Análisis Clínicos.

**Material y Método:** Ante sospecha de miopatía en pacientes con debilidad muscular e hiperckemia, se realiza como screening en nuestro laboratorio el test de intolerancia al ejercicio. Las "curvas de lactato y amonio" tras ejercicio de antebrazo consisten en medir niveles basales en reposo, y posteriormente bloquear el flujo sanguíneo por encima del codo, contrayendo el puño con fuerza rítmicamente hasta la fatiga. Tras retirar isquemia, se mide el lactato a los 2, 6, 10 y 20 minutos, y similar para el amonio.

Las determinaciones de amonio y lactato se realizaron en Atellica (Siemens healthineers) mediante ensayo enzimático, usando la glutamato deshidrogenasa y la lactato oxidasa, respectivamente. Para el estudio genético, se realizó la extracción de ADN, captura y enriquecimiento de las regiones exónicas e intrónicas flanqueantes de los genes contenidos en el panel de secuenciación REFLAB Panel 2 con la tecnología SureSelect Agilent. Secuenciación masiva con el secuenciador NextSeq (Illumina).

**Resultados:** Entre 2019 y 2022, se realizaron 20 pruebas de intolerancia al ejercicio. Tres resultaron patológicas (curva plana de ácido láctico y elevaciones de los valores basales de amonio), y se les realizó el estudio genético. En 2 de ellos, se hallaron 2 variantes patogénicas en heterocigosis para el gen PYGM que podrían explicar la hipótesis de la Enfermedad de McArdle (c.2392T>Cp. (Trp798Arg) y c.1726G>A p. (Arg576Ter)). En el tercer caso, se obtuvo la variante c.1859T>C p. (Ile620 Thr) en el gen PYGM, descrita en la base de datos clínica ClinVar (ID:877372) como variante de significado incierto (VOUS), por lo que podría ser un posible portador. Tras el estudio, los tres pacientes recibieron asesoramiento genético en nuestra unidad de genética.

El resto de casos (17) en los que la biopsia muscular fue normal, fueron considerados negativos, siendo diagnosticados de hiperckemia paucisintomática, fibromialgia, polimiositis, polineuropatía y posible miopatía por estatinas.

**Conclusión:** La cuantificación del lactato y amonio es imprescindible para estudiar casos de intolerancia al ejercicio o de hiperckemia. La confirmación del diagnóstico requiere el estudio genético. En nuestro estudio, con la historia clínica del paciente y las pruebas complementarias (test del laboratorio de bioquímica y las pruebas de genética, todo integrado en nuestro servicio de Análisis) pudimos diagnosticar 2 casos de enfermedad de McArdle y un posible portador. Variantes patogénicas del gen PYGM se asocian con la enfermedad de McArdle con un patrón de herencia autosómica recesiva.

#### Bibliografía:

- Joshi, P. et al "McArdle disease: clinical, biochemical, histological and molecular genetic analysis of 60 patients." *Biomedicine* 8.2 (2020): 33.
- Kang, J.H, et al. "Molecular diagnosis of McArdle disease using whole-exome sequencing." *Experimental and Therapeutic Medicine* 22.3 (2021): 1-7.
- Vidal-Sanahuja, R., et al. "Enfermedad de McArdle en cuatro pacientes pediátricos. Algoritmo diagnóstico ante una intolerancia al ejercicio." *Rev. neurol.(Ed. impr.)* (2022): 129-136.

836

### UTILIDAD DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA ÁCIDA FIBRILAR GLIAL (GFAP) PLASMÁTICA PARA LA PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

D. Morell García, S. Tarongí Sánchez, A. García Martín, G. Amer Ferrer, I. Llompart Alabern.

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción:** La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) plasmática es un biomarcador prometedor en los trastornos neurológicos, pero se necesita más evidencia en relación con su utilidad diagnóstica y pronóstica de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Existen estudios recientes que demuestran que el uso de GFAP plasmática puede ayudar en el diagnóstico diferencial de EA respecto a otras enfermedades neurodegenerativas, ya que sus niveles aumentan gradualmente a lo largo de la progresión de EA y se correlacionan fuertemente con los biomarcadores diagnósticos en líquido cefalorraquídeo (LCR).

**Objetivos:** Establecer el rendimiento diagnóstico del uso de GFAP plasmática en pacientes con sospecha diagnóstica de deterioro cognitivo que acuden a una Unidad de Diagnóstico de Demencias, para predecir los hallazgos encontrados en los biomarcadores en LCR para diagnóstico de EA.

**Material y Método:** Estudio prospectivo realizado en 2022 en un hospital terciario. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes atendidos en una Unidad de Deterioro Cognitivo para realizar un primer diagnóstico por sospecha clínica. Se midieron los niveles plasmáticos de GFAP (Alinity i series, Abbott) en el momento de la punción lumbar y Proteína Beta Amiloide 1-42 (AB42), 1-40 (AB40),

Tau total (t-tau) y Tau fosforilada-181 (p181-tau) en LCR (Lumipulse G600-II, Fujirebio), así como se calcularon las proporciones entre AB42/AB40 y entre 181p-tau/AB42. Se realizó un análisis de correlación entre GFAP y el resto de biomarcadores mediante un modelo bivalente Rho de Spearman y se estimó el poder predictor de GFAP comparado con la presencia de resultados diagnósticos de EA en el perfil de biomarcadores en LCR (AB42<600 pg/mL, 1-42/1-40<0.069, t-tau>404 pg/mL y p181-tau>57 pg/mL) mediante Odds ratio (OR) y curva ROC (DeLong test), estimando el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico según índice J de Youden para GFAP. Se consideró una significación estadística del 5%.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 57 pacientes (58% mujeres) con una edad mediana de 67 años (p5-p95: 53-78). Se encontró una correlación positiva significativa entre GFAP y t-tau, p181-tau y p181tau/AB42 de  $r=0.580$ ,  $r=0.555$  y  $r=0.570$  ( $p<0.0001$ ); y negativa con AB42 y AB42/AB40 de  $r=(-)0.283$  y  $r=(-)0.411$  ( $p=0.033$ ). Sin encontrar una correlación significativa con AB40. En el grupo de pacientes con diagnóstico de EA mediante perfil LCR compatible ( $n=34$ ; 60%), GFAP fue de 59.1 pg/mL (p5:34.2-p95:135.3),

mientras que en aquellos pacientes sin perfil compatible fue de 36.5 pg/mL (p5:9.2-p95:72.6) ( $p<0.0001$ ). Para predicción de EA mediante GFAP se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.838 (CI95%:0.786-0.890) para valores superiores a 43.0 pg/mL. La OR positiva fue de 4.7 (CI95%:0.8-5.5), con una sensibilidad del 85%, especificidad del 75%, VPP: 82%, VPN: 78%, LR+:3.4.

**Conclusión:** La elevación de los niveles plasmáticos GFAP del paciente con sospecha diagnóstica de EA pueden ser útiles como biomarcador predictor por su correlación con los niveles de los biomarcadores diagnósticos en LCR. Los valores superiores a 43 pg/mL de GFAP plasmática parecen aumentar en casi cinco veces el riesgo de obtener un perfil bioquímico compatible con EA en LCR.

**Bibliografía:**

- Shen XN, Huang SY, Cui M, Zhao QH, Guo Y, Huang YY, *et al.* Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in the Alzheimer Disease Continuum: Relationship to Other Biomarkers, Differential Diagnosis, and Prediction of Clinical Progression. *Clinical Chemistry* 2023;69(4): 411-421.

# ÍNDICE DE AUTORES

## LABCLIN

18-20 OCTUBRE 2023

XVII CONGRESO NACIONAL DEL  
LABORATORIO CLÍNICO

ZARAGOZA PALACIO DE CONGRESOS



AEBM-ML

AEFA

SEOC ML

## APELLIDO Y NOMBRE AUTOR, CÓDIGO PRESENTACIÓN COMUNICACIÓN

### A

- Abadía Molina, C., 091, 125, 143, 144, 460, 752  
 Abalo, A., 817  
 Abarca Cidon, E., 505  
 Abellán Sánchez, M.R., 115  
 Abenia Uson, P., 143  
 Abreu Di Berardino, M., 600  
 Acedo Sanz, J.M., 330, 345, 538, 727, 729, 736  
 Acevedo León, D., 248, 763  
 Acosta López, S., 767, 768  
 Agarrado Roldán, A., 128  
 Aguadero Acera, V., 323, 701, 776  
 Aguado Acín, P., 582  
 Aguado Codina, M.C., 565, 597  
 Aguado Márquez, N.M., 277, 316, 330, 345, 347, 727  
 Aguayo Gredilla, F.J., 022, 040, 222, 407, 448  
 Agüero Cobo, L., 395  
 Aguilar Castillo, M.J., 136, 825  
 Aguilar Pérez, I., 244  
 Aguilar Romero, A., 061, 138, 663, 694  
 Aguilera-Román, C., 106, 107  
 Aguirre, U., 669  
 Aguirre Gervás, B., 687  
 Agulló Re, V., 100, 105, 108  
 Agulló Roca, C., 803  
 Aibar Valero, C., 650  
 Aida, B.C., 817  
 Aitor, R.C., 817  
 Ajuria Morentin, I., 139, 215, 499  
 Álamo Marzo, J.M., 100, 105, 108, 116, 824  
 Albaladejo Otón, M.D., 266  
 Alba-Macias, Y., 716  
 Albán Salgado, A., 651  
 Alberdi García Del Castillo, C., 160, 257, 314, 556,  
 581, 671, 813  
 Albert Botella, L., 266  
 Albesa Méndez, E., 842  
 Alcaide Martín, M.J., 523  
 Alcaraz Quiles, J., 612, 621  
 Alcázar García, L., 408, 725  
 Alcover Sáez, S., 697  
 Aldegunde Rodriguez, M.J., 454  
 Alegre Martínez, E., 253, 777  
 Alejo González, S., 246  
 Alfayate Guerra, R., 256, 793  
 Alguacil, A., 785  
 Alguacil Guillen, M., 291, 299  
 Alía-Ramos, P.J., 106, 107, 203, 446  
 Aliart, I., 466  
 Alix-Panabières, C., 817  
 Allo Lois, A.I., 003, 029, 054, 525  
 Allué Espejo, I., 207, 255  
 Allué Palacín, J.A., 192  
 Almazo Guerrero, I., 003, 029, 030, 054, 096, 525, 589  
 Almirall Garbayo, C., 505  
 Alonso Castillejos, N., 337, 434, 691  
 Alonso Díaz, R., 279, 447, 681  
 Alonso Diñeiro, M., 313  
 Alonso Estríngana, X., 650  
 Alonso Fernández, J., 697  
 Alonso Llorente, A., 491  
 Alonso Madrigal, C., 445, 658  
 Alonso Miguel, M.P., 488  
 Alonso Nieva, N.E., 445, 658  
 Alonso Sanz, M., 289, 292, 296, 298  
 Alsius Sunyer, M., 148, 166  
 Álvarez Casasempere, S., 015, 071, 583  
 Álvarez Castilla, C., 542, 547  
 Álvarez Corral, G., 177  
 Álvarez De Andrés, S., 118, 125, 143  
 Álvarez Fernández, T., 077  
 Álvarez Malé, T., 573  
 Álvarez Martín, D., 745  
 Álvarez Montuno, M., 007, 246  
 Álvarez Muñoz, M.B., 365  
 Álvarez Nistal, D., 198, 213, 254, 610, 672  
 Álvarez Ríos, A.I., 674, 820  
 Álvarez Val, A., 095, 340, 351, 391, 401, 686

Alvariño Martín, M., 058  
 Al-Wattar Ceballos, O., 290  
 Alzate Isaza, D.L., 787  
 Amasorrain Urrutia, J., 321  
 Ambrona Espinosa De Los Monteros, M.D., 119  
 Ambrós Marigómez, M.C., 095, 340, 351, 391, 686  
 Amer Ferrer, G., 836  
 Amezaga Menéndez, R., 272  
 Amil Manjón, C., 086, 098, 226, 239, 419, 688  
 Amor Llamas, C.M., 350, 547  
 Amores Antequera, C., 310  
 Ancos Pintado, R., 104  
 Andrés Fernández, C., 464, 514  
 Andrés Garrido, L.D., 151, 263, 458  
 Andrés Ledesma, C., 440, 472, 507, 839  
 Andrés Miguel, N., 362, 770, 771, 783, 818  
 Andreu Escrivá, R., 016, 597, 599, 681, 827  
 Andrino García, A., 167, 740  
 Anguera Hidalgo, A., 361, 483  
 Antón Martín, E., 289, 301, 339, 659, 679  
 Antón Valadés, E., 532  
 Antonijuan Pares, A., 145  
 Aparicio Calvente, M.I., 291, 299, 420, 437, 776  
 Aparicio Hernández, M.B., 008, 026, 037  
 Aparisi Domingo, X., 170, 290, 471, 665, 690, 726  
 Aparisi Perea, R., 763  
 Aragón Fernández, I.M., 035  
 Aragonés Eroles, A.M., 549  
 Arana Arri, E., 830  
 Aranda Rodríguez, A., 141  
 Arbeteta Juanis, J., 284  
 Arbiol-Roca, A., 148, 166, 779  
 Argente Del Castillo Rodríguez, P., 081, 205, 230, 501, 760, 805  
 Argüelles Menéndez, P., 176  
 Arias Del Peso, B., 135  
 Arjona Hernández, S., 232  
 Armas Méndez, D., 132, 397  
 Armero Jarava, A., 023, 343, 485, 590, 692, 793, 824  
 Armesto Aguado, L., 700  
 Arnaldos Carrillo, M., 194  
 Arpa Fernández, A., 428  
 Arrabal Alonso, Á., 027, 472, 507, 839  
 Arribas Gómez, I., 394, 411, 417, 576, 613, 617, 765, 725  
 Arrieta, R.A., 147  
 Arrieta Elorza, M., 448  
 Arrobas Velilla, T., 346, 724  
 Arroyo Arcos, A., 117, 422  
 Arroyo Martínez, J.C., 349  
 Arroyo Montañés, R., 035, 697  
 Arroyo Vega, A., 718  
 Arruti Garate, L., 390, 393, 468, 480, 494, 542, 547, 571  
 Arteche López, A.R., 131  
 Arza Ruesga, A., 113, 540, 546, 693, 834  
 Asenjo Villamayor, A., 600  
 Aspichueta Vivanco, F., 162

Astobieta Madariaga, E., 160, 257, 314, 556, 671, 813  
 Attaibi, S., 039, 328, 398, 504, 578, 637, 660, 764  
 Atúnscar Huamán, A.C., 289, 292, 659, 679  
 Avanzas Fernández, S., 365  
 Avilés Gómez, M.D., 522  
 Avivar Oyonarte, C., 151, 263, 288, 458, 459  
 Ayllón Gatnau, O., 244, 816  
 Azougagh, O., 103, 580  
 Azurmendi Funes, M.L., 181

## B

Baamonde Calzada, C., 395, 548  
 Babinou El Khadari, A., 243  
 Badía Carnicero, M.D., 169, 666  
 Baena Ferrer, I.M., 608  
 Baena Laguna, S., 431, 432  
 Baeza-Trinidad, R., 787  
 Baixauli Algilaga, O., 212, 514, 730  
 Bakkali Nicolas, N., 709  
 Baladrón Segura, M., 337, 434, 474, 691  
 Ballesta, A.M., 630  
 Ballesta Gimeno, A.M., 615  
 Ballester Bastardie, F., 282, 309, 311, 322  
 Ballesteros Merchán, L., 603  
 Ballesteros Morón, S., 204  
 Ballesteros Vizoso, M.A., 081  
 Balsells Rosello, D., 591  
 Bañuls Morant, C., 763  
 Barado Hualde, J., 076, 213, 610  
 Barallat Martínez De Osaba, J., 327  
 Barbón Alonso, E., 161, 664, 700  
 Barbosa, N., 682  
 Barceló Álvarez, N., 183, 184  
 Barceló Benàssar, A., 205, 230  
 Barceló Bennasar, A., 261  
 Barco Sánchez, A., 761  
 Barcos Martínez, M., 137, 835  
 Barneo Caragol, C., 762  
 Barquero Jiménez, R., 277, 316, 347, 538, 727  
 Barragan González, E., 141  
 Barranco Almohalla, A., 368, 385, 406, 475  
 Barrasa Fernández, J.M., 587  
 Barreiro Lusquiños, A., 078, 190, 267, 376, 775, 808  
 Barrenechea Iparraguirre, E., 215  
 Barrera Ledesma, M., 270  
 Barrero Luque, S., 234  
 Barrionuevo González, M., 423, 424, 425, 426, 427, 478, 508, 509  
 Bartolomé Asensio, I., 088  
 Basauri Elorza, M.B., 321  
 Bascón, F., 684  
 Báscones García, I., 633  
 Batanero Maguregui, R., 080  
 Bautista Martín, T., 608

- Baza Caraciolo, B., 300  
 Bedini Chesa, J.L., 259, 433, 516, 612, 676, 677, 684, 790  
 Bedoya García, F., 521  
 Behar Lagares, R., 350  
 Belarra Crespo, A., 448  
 Belaustegui Foronda, A., 113, 540, 546, 570  
 Bellés Bellés, A., 303, 549  
 Bellido Díaz, M.L., 121  
 Bello Rego, M., 329, 586  
 Beltran Pita, J., 505  
 Benavent Giménez, M., 657  
 Benayas Bellido, M.P., 263  
 Benedito Rodríguez, J.E., 667  
 Benítez Merelo, M.Á., 286, 323, 325, 709  
 Benítez Segura, D., 187, 204  
 Benito García, V., 037, 405, 454, 584, 593  
 Benito Jimenez, M., 255  
 Benito Lorenzo, I., 011, 022, 222, 407, 448, 704  
 Bereciartua Urbieto, E., 213, 610  
 Berenguer Haym, M., 597  
 Berga Montaner, F., 081  
 Bergamo Vazquez, S., 173, 626  
 Beridze Vaktangova, N., 369  
 Bermejo Martín, J., 090  
 Bermejo Rodríguez, A., 428, 714  
 Bernabeu Andreu, F.A., 065, 218, 357, 363, 364, 820, 825  
 Bernal Bolaños, L., 128  
 Bernal Morillo, M., 055, 067, 068, 491  
 Bernal Soriano, M.C., 006, 023, 256, 343  
 Bernardo González, I., 092, 732, 787  
 Bernat Pedro, N., 177  
 Berruguilla Pérez, E., 608  
 Bertrán De Lis Bartolomé, B., 429  
 Beteré Cubillo, B., 140, 383, 423, 425, 427, 479  
 Beumer Prieto, B., 071, 582  
 Bezos Izquierdo, M.J., 371  
 Bhambi Blanco, I., 291, 776  
 Biagetti Biagetti, B.L., 255  
 Bigorra, L., 089  
 Bilbao De La Vega, S., 063, 139, 227, 477, 499  
 Blanco Barros, C., 002, 005, 190, 196  
 Blanco Blanco, M.D., 749  
 Blanco Colomo, M., 418, 537, 544, 594, 640, 648  
 Blanco Conde, S.L., 240, 391, 401, 543  
 Blanco Echevarría, A., 688  
 Blanco Grau, A., 453, 513  
 Blanco Guillermo, I., 469  
 Blanco Hernández, A., 140, 287, 294, 308  
 Blanco Hortas, A., 077  
 Blanquero-Porras, A., 055, 067, 068, 303, 326, 491, 529, 713  
 Blas López, B.V., 385  
 Blasco, A., 157, 264, 278, 744  
 Blázquez Cabrera, J.A., 719  
 Blázquez Encinar, A., 122, 124, 126, 201  
 Blázquez Urtizberea, U., 276  
 Blázquez-Manzanera, A.L., 567, 568, 810, 811, 812  
 Bley, A., 515  
 Bonache, Y., 612  
 Bonet Estruch, E., 373  
 Bonmatí Torres, G., 536, 705  
 Bordas Pizarro, J., 487  
 Boronat García, D.M., 038  
 Borque-Fernando, Á., 130  
 Borrás Máñez, M., 295, 297, 306, 315, 318, 320  
 Borrego Jiménez, J., 263, 288, 459  
 Borreguero León, J.M., 096  
 Bosch Petit, I., 449  
 Boticario Calvo, V., 013, 356, 441, 737  
 Bou Monterde, R., 318  
 Boufounas, M., 277, 316, 330, 345, 727, 729, 736  
 Bouza Bouza, S., 668  
 Bóveda Uribe, O., 693, 758  
 Braojos Del Cerro, B., 052  
 Bravo González, M., 023  
 Bravo Nieto, D., 512  
 Bretaña García De Andoin, L., 397  
 Brocal, A., 331  
 Brocal Martínez, A., 188, 199, 647, 750, 754, 795, 796  
 Brozos-Vazquez, E., 817  
 Bru Orobal, N., 696  
 Buces González, E., 471  
 Bueno Requena, P., 471  
 Bujanda De La Fuente, R., 092  
 Bujanda Fernández De Piérola, L., 579  
 Buño Soto, A., 745  
 Burgos Ballester, M.C., 237, 421, 496, 544, 640, 648  
 Burruezo Rodríguez, C., 036, 302, 527, 545, 587, 821, 823  
 Buzo, S., 103  
 Buzo Domínguez, S., 580
- C**
- Cabal Soto, S., 014  
 Cabaleiro Otero, C., 271, 462, 484, 500, 642, 643, 815  
 Caballero Villarraso, J., 119, 137, 234  
 Cabanes Madrid, J., 219, 268, 418, 544, 562, 640, 802  
 Cabanes Miguel, L., 650  
 Cabeza Barrera, M.I., 288, 459  
 Cabezas Agrícola, J.M., 651  
 Cabo Del Riego, J.M., 077  
 Cabra Rodríguez, R., 517  
 Cabrera Argany, Á., 012, 362, 770  
 Cabrera Hurtado, F.M., 170, 290, 471, 665, 690, 726  
 Cabrera Valido, H.M., 012, 771, 783, 818  
 Cachón-Suárez, I., 535, 622, 723, 809  
 Cahuana Santamaría, N.H., 185, 352, 531, 563, 773  
 Caja Guayerbas, L., 375, 394, 408, 411, 417, 576, 765  
 Calabia González, O., 031  
 Calabuig Ballester, S., 010  
 Calafell Mas, M.F., 553

- Calavia, O., 283  
Calderón Alva, M.C., 112, 172  
Calderón Cervantes, N., 389  
Caler Rodríguez, G., 052  
Calero Camacho, D., 767, 768  
Calero Rodríguez, G., 284, 368, 406  
Calero Ruiz, M.D.L.M., 155, 174, 183, 184, 396, 403, 596, 829  
Calle Luna, J., 667  
Calle Terrón, M.E., 356, 441  
Calleja Aznárez, S., 180, 253, 746  
Calvo Antón, B., 337, 338, 434, 474  
Calvo Boyero, F., 268, 404, 429, 519  
Calvo Ferrer, A., 092, 162, 710  
Calvo Medina, R., 800  
Calvo Nieves, M.D., 090, 258, 687  
Calvo Villas, J.M., 079  
Calzada González, M., 041, 045, 069  
Calzado Isbert, S., 291  
Camacho Fernández-Pacheco, S., 655  
Cámara Bravo, I.M., 024, 051, 136, 358, 753, 786  
Cámara Hernández, V., 078, 267, 560, 775  
Campeny Nájera, B.A., 698  
Campos Zarrquiños, J.M., 250  
Canal Aranda, M., 206, 307, 683  
Canis Borja, N.C., 026, 037, 415, 584, 593  
Canivell Movilla, B., 282, 309, 311, 322, 561  
Cano Corres, R., 413, 420, 437, 463  
Cano De Torres, I., 595  
Cano Llergo, M.J., 431, 432  
Cano Rodríguez, A., 197, 224, 262, 595, 662, 714, 757  
Cano Ruiz, M., 465  
Cantarero Duque, S., 131  
Cañavate Solano, C., 101, 489, 739  
Capablo Liesa, J.L., 127  
Caparrós Guerrero, M., 150  
Capella Blanco, E., 235  
Capilla Díez, M., 338, 434, 474, 691  
Carande Del Río, M.T., 064, 155, 184, 245, 396, 403  
Carazo García, A., 609, 728, 735  
Carbonell, R., 157  
Carbonell Prat, M., 325  
Carbonell Simó, S., 014  
Cárcel Pérez, M., 282, 309, 311, 322, 561  
Cárdenas Fernández, M.C., 571, 797  
Cárdenas Gámez, R., 039, 764  
Carmona Talavera, D., 182, 242  
Caro Narros, R., 019, 049, 249  
Caro Pradillos, A., 064, 183, 184, 396, 403  
Carrascal Sánchez, J., 644  
Carrasco Fernández, C., 608  
Carrasco Mora, A., 005, 078, 196, 611, 775  
Carrasco Parrón, L., 404, 496, 519, 585, 802  
Carrasco Salas, P., 102  
Carrasco-Gómez, D., 106, 203, 446, 535, 622  
Carratalá Calvo, A., 056, 331, 750, 754  
Carreño Dato, I., 020  
Carrera Quiroga, S., 365  
Carreras Fernández, M.C., 189, 209, 460  
Carretero Coca, F.J., 181  
Carretero García, Á., 653  
Carretero Gómez, J.F., 341, 524  
Carretero Pérez, M., 336, 409, 545, 550, 821, 823  
Cartagena Brotons, R., 486, 500  
Casabella Pernas, A., 291  
Casacuberta Barberà, N., 010  
Casado Pellejero, B., 027, 440, 472, 507, 839  
Casado Puente, P., 755  
Casado Rey, P., 838  
Casais Muñoz, S., 061, 694  
Casals, E., 171  
Casals, G., 259  
Casals Rabassa, S., 354  
Casanova, A., 684  
Casanova Estruch, B., 791  
Casanovas, A., 751  
Casares Guerrero, I., 620, 738  
Casas Capdevila, À., 449  
Casas Losada, M.L., 153, 277, 316, 330, 347, 736  
Casas Pina, T., 247  
Castán Cameo, S., 141, 827  
Castañeda De La Mata, A., 662  
Castañeda Nieto, S., 191, 430, 431, 432, 835  
Castañeda San Cirilo, M.M., 660  
Castaño López, M.Á., 373  
Castellà, H., 452, 506  
Castellano Del Toro, J.A., 021, 053, 392  
Castellote Bellés, L., 541  
Castilla Alcalá, J.A., 146, 177  
Castillo, M., 817  
Castillo Arce, M.Á., 189, 209, 460  
Castillo Fernández, N., 459  
Castillo Perez, C., 359, 759  
Castillo Ribelles, L., 512  
Castillo Soteras, F., 841  
Castillo Villalba, J., 791  
Castro Conde, A., 745  
Castro Sánchez, S., 803  
Castro-Castro, M.J., 723, 809  
Català Solsona, J., 751  
Cava Valenciano, F., 192, 371, 650  
Cayrefourcq, L., 817  
Cea Arestin, C., 148, 166  
Ceacero-Marín, D., 106, 107, 402, 410, 412, 416, 723, 809  
Ceberio Hualde, L., 834  
Cebollero Agusti, A., 286, 323, 325  
Cebreiros López, I., 194, 260  
Cebrian Ballesteros, M., 359, 759  
Celma Obiols, G., 286, 701  
Celma Obios, G., 325  
Cembrero Fuciños, D., 405, 415, 454  
Cepeda Piorno, J., 369, 813

- Cerdà Sevilla, R., 114, 285, 646  
 Cerezo Nicolás, A., 165, 464, 616, 730, 742, 828  
 Cerezuela Fuentes, P., 275  
 Cerón Moreno, A.M., 150, 194, 247  
 Cervera Palou, L., 042, 187, 348, 524, 625, 689, 722, 806  
 César Márquez, M.Á., 189, 209, 460  
 Chafer Rudilla, M., 109, 552  
 Chávez Parada, C.E., 060, 713  
 Cherkaoui, S., 661  
 Chilet Sáez, M., 001  
 Chueca Chueca, M.P., 004  
 Cidoncha Gallego, A., 749  
 Cillero Sánchez, A.I., 762  
 Clarí Mompó, R., 014  
 Clavero Gilabert, A., 146, 177  
 Climent Estellés, S., 182  
 Clofent Torrentó, J., 354, 470, 603  
 Coca Zuñiga, R., 645  
 Colastra Ugena, E., 001, 084, 172, 572, 598, 629, 756  
 Colino Galián, B., 269, 370, 675, 734  
 Collado Díaz, F.J., 296, 301, 333, 659  
 Collado Perez, Á., 011, 040, 222, 407, 448, 498, 704  
 Collazo Abal, C., 329, 586  
 Colomé Mallolas, C., 436, 614, 840  
 Comes Raga, A., 607  
 Comino Cáceres, J.M., 536, 594, 632, 648  
 Compán Fernández, O., 037  
 Concepción Masip, M.T., 252, 388, 490, 767, 768  
 Conde Rubio, P., 113, 276, 374, 488, 540, 758, 834  
 Conesa Hernández, A., 816  
 Conesa Milian, L., 207, 250, 274, 453, 513  
 Conesa Zamora, P., 266  
 Conte Sanjuan, M.M., 663  
 Contell Villagrasa, A., 331  
 Contreras Sanfeliciano, T., 451, 803  
 Córdoba Chicote, C., 013  
 Coronado Poggio, M., 582  
 Correa Martínez, L., 455  
 Corte Arbolea, Z., 784, 789  
 Cortés, A., 718  
 Cortés Carmona, A.B., 001  
 Cortés Giménez-Coral, A., 365  
 Cortés Gómez, A., 394, 411, 417, 576, 617, 725  
 Cortés Salgado, A., 765  
 Cortés Tormo, M., 822  
 Cosmen Sanchez, A., 332, 600, 602  
 Cosmina, L., 612  
 Costa Pallaruelo, M., 145, 502, 503  
 Costa Petit, G., 501, 780, 805  
 Costa-Fraga, N., 817  
 Coterón González, N., 395  
 Coya Linares, O.N., 439, 510  
 Crabonell Prat, M., 286  
 Crespo Hernández, M., 123, 451, 584, 593  
 Crespo Martín, A., 028  
 Crespo Martín, M., 028  
 Crespo Sánchez, M.G., 015, 071  
 Criado Álamo, E., 079, 118, 127, 173, 450, 482  
 Criado Cuenca, L., 212, 464, 514, 730  
 Criado Gómez, L., 186, 645, 778  
 Cruz Menjibar, M.D.C., 346  
 Cuadrado Galván, E., 190, 196, 611  
 Cuadros González, J.A., 287, 294  
 Cubas Nuñez, L., 791  
 Cubero Hernández, E., 502, 503  
 Cuenca Alcocel, J., 079, 118, 127, 173  
 Cuesta De Juan, S., 028  
 Cuesta Peredo, A., 115  
 Cuesta Rodríguez, M.J., 009, 012  
 Cuesta Sanz, M., 065, 218, 357, 363, 364, 825  
 Cuesta Silos, J., 371  
 Cueto-Felgueroso Ojeda, C., 421, 519, 594, 605, 640, 802  
 Culebras López, E., 300  
 Cumplido Portillo, A., 055, 060, 067, 068, 303, 326, 529
- ## D
- Dacosta Galán, C., 028  
 Darnaude Ortiz, M.T., 131  
 Dastis-Arias, M., 402, 412  
 Dastis-Aris, M., 410  
 De Castro Córdova, J., 545  
 De Haro Muñoz, T., 099, 831  
 De Juan Asperilla, M., 032, 109, 360, 552, 566, 741, 743  
 De Juan Jiménez, I., 141  
 De La Casa Domingo, L., 153, 277, 316, 330, 347, 727  
 De La Chica, M., 028  
 De La Cruz Benito, A., 659, 679  
 De La Cruz-Blanco, J.C., 622  
 De La Cruz-Merino, L., 046  
 De La Fuente Alonso, P., 095, 216, 240, 340, 351, 686  
 De La Fuente García, F., 696  
 De La Gala Soler, P., 841  
 De La Hera Cagigal, P., 498  
 De La Hoya Mantecón, M.D.L.H.M., 771  
 De La Hoz Gil, L., 792  
 De La Iglesia Salgado, A., 373  
 De La Prieta Ferrero, M.C., 704  
 De La Puente Iglesias, M.Á., 239  
 De Las Heras Flórez, S., 302, 336, 409, 821, 823  
 De Las Heras Montero, J., 834  
 De Las Marinas Álvarez, M.D., 058  
 De Miguel Alonso, I., 092  
 De Miguel Reyes, M., 093, 094  
 De Pablo Olaiz, A., 142  
 De Paula, M., 808  
 De Paula Ruiz, M.M., 002, 078, 196, 533  
 De Paz Andrés, F.J., 708  
 De Paz Poves, C., 149, 176, 342, 438, 476, 762  
 De Rafael González, E., 348, 521, 524, 567, 568, 722, 785  
 De Ribera Pieras, P., 138

Del Águila Barrado, I., 065, 218, 357, 363, 364, 825  
 Del Águila García, M.D.M., 121  
 Del Amo Del Arco, N., 480, 494, 530, 652, 747  
 Del Campo Balguerías, G., 705  
 Del Campo Morillo-Velarde, J.A., 025, 333, 339  
 Del Castillo Díez, E., 229, 241, 559, 619, 623, 837  
 Del Corral Navarro, S., 276  
 Del Corral Rodríguez, E., 010  
 Del Hoyo Gordillo, P., 126  
 Del Pozo Luengo, M.S., 247  
 Del Real Llorente, E., 381  
 Del Rey Sánchez, J.M., 765  
 Del Río Riego, J., 154, 179  
 Del Río Solá, L., 720, 794  
 Delgado, M., 515  
 Delgado Baena, A., 156, 310  
 Delgado Bertolín, B., 667  
 Delgado Cuesta, S., 169, 202, 380, 748  
 Delgado Macías, S., 618  
 Delgado Pecellín, C., 674, 820  
 Delgado Rodríguez, J.A., 081, 205, 230, 261, 501, 780, 805  
 Delgado-Iribarren García, A., 300  
 Delmiro Magdalena, A., 497, 688  
 Deulofeu, R., 466  
 Deza Casquero, S., 180, 253, 746  
 Díaz, A., 682  
 Díaz Bethencourt, D., 767, 768  
 Díaz De Bustamante, A., 131  
 Díaz Díaz, S., 201, 237, 497, 555  
 Díaz Golpe, V., 686  
 Díaz López, M.I., 039, 328, 398, 504, 578, 637, 660, 764  
 Díaz Ondina, M., 027, 440, 507, 839  
 Díaz Ruiz, M., 111  
 Díaz Torres, J., 014  
 Díaz Troyano, N., 207, 250, 255, 274  
 Díaz-Garzón Marco, J., 636  
 Díaz-Lagares, A., 817  
 Diaz-Martinez, Y., 355  
 Dierssen Sotos, T., 564  
 Díez Aliste, L., 095, 340, 351, 391, 401, 686  
 Díez Blanco, M., 218, 357, 363, 364, 825  
 Díez Herrán, L., 820  
 Díez Peña, A.I., 017, 066, 162, 698, 710  
 Diz Mellado, O., 174, 596  
 Docampo Cordeiro, J., 277, 316, 344, 347, 538, 729, 736  
 Domenech Manteca, S., 222  
 Domènech Oller, N., 814  
 Domingo Donaire, F.J., 250  
 Domínguez Cabrera, C., 731, 755  
 Domínguez Garrido, M., 007, 246, 733  
 Domínguez Hernández, Y., 749  
 Domínguez Pérez, M.E., 807  
 Donoso Navarro, M.E., 065, 218, 357, 363, 364, 825  
 Dorta Ramos, T., 012, 770  
 Dot-Bach, D., 107, 779  
 Duarte García, P., 226, 236, 537, 605

Duque Alcorta, M., 214, 582, 583, 652, 745  
 Duque Duniol, M., 655

## E

Earl, J., 817  
 Ech Cherif El Kettani, G., 327, 389  
 Echeverría Urroz, M., 198, 254, 610, 672  
 Egea Mellado, J.M., 819  
 Eguizábal Junquer, P., 135  
 Eguren Clemente, R., 111, 120, 235  
 El Hadi Barghout, M.A., 223, 305  
 El Moutawakil El Alami, A., 075, 113, 276, 374, 488, 540, 834  
 Elena Pérez, S., 041, 045, 069  
 Elia Martínez, M.A., 702  
 Elorza Barroeta, B., 567, 568  
 Enguita Del Toro, M.I., 160, 257, 314, 369  
 Escalante, A., 259  
 Escalante Reyes, M., 023, 343, 485, 590, 692, 793, 824  
 Escartín-Diez, T., 203, 535, 622  
 Escobar Conesa, R., 097, 114, 225, 631, 646, 654  
 Escobar Medina, A., 521  
 Escobar Melendo, R., 439  
 Escolà Rodríguez, A., 535, 790  
 Escribano Hernández, V., 073, 269, 370, 675  
 Escuder Azuara, E., 206, 772  
 Escudero López, A., 142  
 Escudero Rodríguez, R., 449  
 Escuer Jiménez, B., 449  
 Espárrago Rodilla, M., 072, 074, 312  
 Esparza Del Valle, C., 080  
 Espasa Soley, M., 299  
 Espejo López, F., 667  
 Espejo Portero, I., 137, 835  
 Espelosín Ortega, E., 606  
 Espílez Ortíz, R., 130  
 Espinar Barranco, C., 243  
 Esquerda Serrano, A., 055, 067, 068, 148, 166  
 Estañ Capell, N., 242, 697, 763  
 Esteban De Celis, M.D.C., 119, 137, 234  
 Esteban Figuerola, A., 698  
 Esteban Jiménez, B., 631  
 Esteban Rodríguez, A., 343  
 Esteve-García, A., 106  
 Ezpeleta Esteban, J., 067

## F

Fabre Estremera, B., 745  
 Fabre Estremera, M., 229, 241, 372, 837  
 Fabregas Brouard, M.C., 783, 818  
 Fabregat Bolufer, A.B., 259, 433, 535, 622, 677, 790, 841, 842



- Fajardo Giménez, M.T., 210, 271, 435, 486, 500, 782  
Fandos Sánchez, M., 047  
Faneca, J., 171, 259  
Fañanás Rodríguez, N., 361, 483  
Fatela Cantillo, D., 492, 774, 804  
Fdez-Rufete-Lozoya, M., 722  
Félix Toledo, R., 058  
Fernández Cladera, Y., 238  
Férez Martí, Á., 702  
Fernández, M., 669  
Fernández, R., 515, 516  
Fernández Alonso, A., 615, 630  
Fernández Bonifacio, R.M., 842  
Fernández Bullejos, P., 777  
Fernández Caso, B., 314  
Fernández Castro, A.C., 553  
Fernández Castro, J., 748  
Fernández Cladera, Y., 158, 178, 384, 606, 707, 819, 826  
Fernández Cueto, S., 365  
Fernández Da Vila, B., 113, 227  
Fernández De Córdoba Castosa, M.D., 121, 349  
Fernández Del Castillo Ascanio, M., 490  
Fernández Del Pozo, A.M., 236, 418, 429, 519, 537, 594, 640, 802  
Fernández Díaz, M., 443, 706  
Fernández Fatou, M.D.L.N., 580  
Fernández Fernández, A., 149, 438, 476  
Fernández García, M., 337, 338, 434, 474  
Fernández García, N., 337, 338, 434, 474, 691  
Fernández Grande, E., 070, 128, 134  
Fernández Granja, A.J., 361, 483  
Fernández Guillén, T., 630  
Fernández Hermida-Cadahía, E., 651  
Fernández Ibáñez, M.J., 007, 246, 733  
Fernández Jiménez, D., 831  
Fernández Lacruz, M.P., 189, 209, 460  
Fernández López, M., 838  
Fernández Martín, J.J., 831  
Fernández Martínez, F.J., 086  
Fernández Morán, E., 686  
Fernández Mosteirín, N., 079  
Fernández Nogueira, J.A., 329, 586  
Fernández Prendes, C., 148, 166, 389, 469  
Fernández Puntero, B., 523  
Fernández Ramos, A.M., 024  
Fernández Reina, A., 228, 328, 398, 399, 578, 637, 660, 816  
Fernández Rodríguez, F., 048  
Fernández Sabada, R., 465  
Fernández Suárez, A., 789  
Fernández Suárez, A., 008, 319  
Fernández Suller, S., 457  
Fernández Tagarro, M., 731, 755  
Fernández Tomás, P., 180, 253, 746  
Fernández Uriarte, A., 614  
Fernández Verduras, Y., 423, 425, 427, 511  
Fernández Zamora, B., 192  
Fernández-Bérges Gurrea, D., 749  
Fernández-Calle, P., 473, 636  
Fernández-Cidón, B., 106, 107, 203, 446  
Fernández-Galán, E., 335  
Fernández-Landázuri, S., 017, 066, 162, 698, 732, 787  
Fernández-Riejos, P., 589  
Fernández-Rufete Lozoya, M., 032, 042, 043, 566, 741, 743  
Ferrando Muñoz, A., 065, 218, 357, 363, 364, 825  
Ferreira Alonso, E., 176, 342, 438, 476  
Ferreirós Martínez, R., 004, 025, 386, 461, 833  
Ferrer Bolufer, I., 102  
Ferrer Cañabate, J., 667  
Ferrer Costa, R., 207, 250, 255, 274, 512, 742  
Ferrer Dufol, A., 559  
Ferrer Giménez, B., 135  
Ferrer Giménez, M., 609, 728, 735  
Ferrer Pérez, R., 145, 502, 503  
Ferrer Suay, S., 293, 717  
Ferrera Navarro, M., 709  
Ferri Iglesias, M.J., 485, 590, 692, 824  
Ferriz Vivancos, J., 607  
Ferruelo, A., 808  
Filella Pla, X., 259, 433, 790  
Flores, E., 157, 264, 278, 744  
Folgueira López, D., 635  
Foncubierta Gutiérrez, C., 390, 393, 494, 747  
Fonolleda Ramboux, M., 018  
Font Font, M., 055, 068, 303, 549  
Font Picó, M.F., 282, 309, 311, 322, 561  
Fontán Abad, A., 710  
Forcen Lostao, B., 559  
Forrellat Buyé, M., 840  
Founaud Placer, B., 559  
Fraile García, L., 055, 060, 067, 068, 303, 326, 549  
Fraiz Álvarez, F.J., 349, 353  
Francés Ferré, J., 100, 116, 193, 217, 256, 824  
Freire-Garabal Núñez, M., 077  
Frias Ruiz, C., 062, 527, 545, 550  
Frisancho Morales, L.E., 776  
Fructuoso Martínez, J.B., 033, 170, 471, 690, 726  
Frutos Bernal, M.D., 260  
Fuentes-Bullejos, P., 175, 567, 568, 785, 810, 811, 812  
Fueyo Ramírez, L., 382, 493  
Fumanal Domenech, S., 841  
Fuster Lluch, Ó., 447, 565
- G**
- Gabaldó Barrios, X., 309, 311, 561  
Gabaldón Estevan, D., 242  
Gabriel Medina, P., 453, 513, 742  
Galán Codesal, A., 659, 679  
Galán Gómez, V., 142  
Galdós García, A., 321

- Galiana Vallés, X., 047, 058, 102, 607, 702  
Gallego Fernández, C., 010  
Gallego Iglesias, B., 560  
Galofré Giralt, M., 034, 283, 673  
Galván Toribio, R., 003, 030, 054, 096, 346, 525, 589, 761  
Gálvez Remón, J., 223, 305  
Gaona Rivera, E., 378  
Garcés Cubel, R., 004  
García Agudo, L., 290  
García Aguilar, G.D., 009, 012  
García Álvarez, A., 661, 715  
García Aschauer, J.M., 121, 208  
García Barcina, M., 132, 397  
García Belda, A., 179  
García Bertolin, C., 287, 294, 308  
García Borrero, I., 373  
García Caballero, F., 631, 654  
García Cabello, A., 031  
García Calcerrada, I., 062, 587  
García Cano, A.M., 375, 377  
García Cano, S., 153  
García Carro, C., 189, 209, 386, 450, 482, 569, 832  
García Castañón, S., 369, 569  
García Chileme, S., 422  
García Cocera, M., 721  
García Codesal, M.F., 405, 584, 593  
García Corbalán, M., 005, 267, 376  
García De Burgos, M., 136  
García De Gadiana-Romualdo, L., 266, 275, 328, 504, 578, 637, 638, 816  
García De La Rosa, G., 281, 302, 317, 336, 409, 527, 588, 821  
García De La Torre, Á., 753  
García De Veas Silva, J.L., 085, 517  
García De Vicuña Melendez, A., 113, 540, 546, 570, 830  
García Díaz, L., 005, 078, 267, 376, 533, 611, 775  
García Donaire, J.A., 747  
García Durán, J.P., 522  
García Etxebarria, K., 579  
García Fernández, A.E., 083, 453, 513  
García Fernández, F.J., 083  
García Fernández, L.L., 414  
García Fraile, L., 529  
García Gámiz, M., 367  
García García, A., 111  
García García, B., 081, 230, 261, 712, 780  
García Gómez, A.M., 237  
García Gómez, M., 088  
García González, D., 543  
García González, E., 450, 752, 832  
García González, M., 231, 300, 468, 480, 661, 705  
García González, M., 303  
García González, X., 140  
García Gutiérrez, A., 044  
García Hernández, P., 365  
García Íñigo, F.J., 153, 330, 344, 538, 729, 736  
García Izquierdo, L., 384, 685, 826  
García Jimenez, I., 075  
García Jiménez, A., 015  
García Lacalle, C., 481  
García Lario, J.V., 117, 422  
García Linares, S., 099  
García López, J.M., 221, 378, 462, 484, 486, 782  
García Martín, A., 836  
García Martín, C., 711  
García Martínez, R.J., 147, 185, 563, 564, 575, 699, 703  
García Mateos, E., 841  
García Mayo, S., 048  
García Menchón, A., 660  
García Morales, M., 228, 399  
García Moreira, V., 160, 257, 314, 369, 581, 671  
García Moreno, L., 210  
García Muñoz, S., 011, 022, 040, 222, 448, 498, 704  
García Muñoz, S., 181  
García Narbón, A., 172, 572, 628, 629, 756  
García Osuna, Á., 624, 639  
García Pastor, M.I., 562  
García Payá, M.E., 100, 105, 108, 116, 824  
García Rabaneda, C., 554, 604  
García Rocamora, M.D., 667  
García Rodríguez, B., 482  
García Romero, R., 004  
García Roncero, J., 366, 368, 385, 475  
García Ruano, A., 133  
García Ruiz, L., 565, 681  
García Sánchez, A.I., 027, 440, 472, 507, 839  
García Sánchez, M., 258  
García Santiago, F.A., 154, 159  
García Sardina, R., 080  
García Segovia, S.A., 024, 753  
García Simón, N.M., 825  
García Texidó, A., 615  
García Torres, M., 019, 049  
García Unzueta, M.T., 185, 334, 352, 773  
García Valero, M.T., 027, 440, 472, 507, 839  
García Zafra, L., 044, 229, 241, 387, 619, 623, 837  
García-Alcalá Hernández, M., 313  
García-Fernández, M.T., 355  
García-Hoyos, M., 143  
García-Humanes, A., 335  
García-Jiménez, P., 178, 819  
García-Miralles, C., 413  
García-Tapia Pradoux, A.G., 615  
García-Tejada, L., 107, 402, 410, 412  
García-Uceda Serrano, C.J., 007, 246  
García-Valdecasas Gayo, S., 168, 383, 424, 427, 478, 479, 508, 511  
Garnacho-Monterp, J., 046  
Garre Morata, L., 099  
Garre Rubio, P., 088  
Garrido Chércoles, A., 076, 198, 213, 254, 579, 610  
Garrido Contreras, M., 017, 066, 162, 698, 732, 787

- Garrido Ortega, P., 275  
Garrido Paco, R., 322  
Garrido-Moraga, R., 122  
Garriga Edo, S., 453, 512, 513, 742  
Garrosa López, M.I., 371  
Garrote Adrados, J.A., 338  
Gasalla Herraiz, J.M., 478, 508, 509  
Gascón Luna, F., 554, 604, 645  
Gasqué Rubio, R., 791  
Gassiot Cordoní, P., 814  
Gea López, M.F., 415  
Gil García, C., 105  
Gil Moreno, M.J., 797  
Gil Orti, J.V., 141  
Gil Rodríguez, E.L., 610  
Gil Sanz, M.J., 130  
Gilarranz Suarez, M.S., 019, 049  
Giménez Alarcón, M.L., 001  
Giménez Blanco, M., 137  
Giner Galvañ, V., 822  
Giner Martínez, X., 692  
Giralt Arnaiz, M., 207, 250, 255, 274  
Gisbert, L., 397  
Gisbert-Alonso, A., 203, 402, 410, 412, 416, 446, 723, 809  
Gómez, I. A., 377, 408, 718  
Gómez Alcalde, A., 195  
Gómez Barbeito, M.L., 244  
Gómez Bernal, F., 158, 178, 238, 384, 606, 685, 707, 819  
Gómez Bertomeu, F.F., 283  
Gómez Bravo, M.Á., 085  
Gómez García, M.D.L.Á., 443, 706  
Gómez González, C., 087  
Gómez Holgado, M.S., 584, 593  
Gómez Lancha, E., 544  
Gómez López, M., 510  
Gómez Lozano, A., 375, 377  
Gómez Manjón, I., 086  
Gómez Martínez, L., 530, 721  
Gómez Martínez, M.E., 221, 271, 462, 484, 486  
Gómez Molina, R., 001, 112, 172, 598, 628, 756  
Gómez Morales, F.M., 816  
Gómez Peinado, M.S., 552  
Gómez Pérez, A., 730  
Gómez Porras, F., 354  
Gómez Rioja, R., 214, 379, 523, 583  
Gómez Rojas, S., 268, 419, 688  
Gómez Romero, F.J., 726  
Gómez Ruiz De Arbulu, M., 321  
Gómez Sanz, J.E., 061, 138  
Gómez Vera, S., 733  
Gómez-Arbonés, X., 326, 713  
Gómez-Cobo, C., 501  
Gomila Grange, A., 299  
Gomis Ramírez, M.V., 120  
González Pereira, N., 233, 262  
González, R., 127  
González Abad, M.J., 289  
González Benito, D., 395, 548  
González Bueno, M.V., 193, 217, 256  
González Calabaza, C., 382, 445, 493, 658, 720, 794  
González Casaus, M.L., 214, 582, 583  
González Castro, A., 564  
González Cocaño, M.C., 414  
González Cueva, M., 369  
González De La Fuente, G., 682  
González De La Presa, B., 515  
González Delgado, A., 384, 685, 826  
González Egaña, A.A., 488  
González Estecha, M.M., 367  
González Fernández, A., 020  
González Fernández, C., 173, 626  
González Fernández, F.A., 705  
González Fernández, R., 149  
González Gacio, G., 635  
González Gallego, I., 819  
González García, I., 052, 366, 368, 385, 406, 475  
González García, L., 173, 626  
González García, M.Á., 070, 128, 134  
González García, P., 728, 735  
González Gómez, M.J., 292, 301, 339, 659, 679  
González Helguera, J.A., 371  
González Hermoso, I., 108, 116, 343, 590, 692, 708, 793, 824  
González Hernández, Á., 253, 746, 777  
González Herreros, B., 615  
González Irazabal, Y., 004, 386, 752  
González Jiménez, P., 279  
González Lao, E., 652  
González López, V., 551  
González Martínez, I., 429, 537, 688, 802  
González Merino, P., 449  
González Morales, M., 275, 328, 504, 578, 637  
González Neira, A., 140  
González Oller, C., 151  
González Pereira, N., 050, 059, 197, 224, 442, 801  
González Quintana, A., 122, 126, 201, 237, 496, 562  
González Rodríguez, M.C., 003, 008, 054  
González Rodríguez, P., 327, 712  
González Romarís, E., 651  
González Romero, P.M., 490  
González Samperio, C., 699  
González Sánchez, J.A., 365  
González Sarria, A., 287, 294, 308  
González Silva, G., 453, 512, 513  
González Tarancón, R., 079, 091, 102, 125, 130, 135, 143, 144  
González Utrera, Y., 518  
González Varea, C., 179  
Gonzalo Benito, H., 720, 794  
Gonzalvo López, M.C., 146, 177  
Goñi Ros, N., 091, 125, 135, 143, 144, 460, 752  
Gordillo Perdomo, J.J., 731

- Gorrín Ramos, J., 206, 620, 738, 772, 781, 788  
 Gracia Matilla, R., 752  
 Gragera, A., 103  
 Grajea González, E., 206, 772, 781, 788  
 Granada León, J., 050, 059, 197, 224, 262, 662, 757, 801  
 Granero Cremades, I., 073, 461, 573, 675, 833  
 Guadix Martín, P., 152  
 Guardia Ales, S.J., 458  
 Guedez López, G.V., 291, 299  
 Guerra Martinuzzi, A., 443, 706  
 Guerra Ruiz, A.R., 334, 352, 563, 773  
 Guerrero, R., 676  
 Guerrero Llobregat, M., 001, 084, 112, 172, 572, 598, 756  
 Guerrero Montávez, J.M., 492, 526, 528, 557, 774, 804  
 Guerrero Peral, A.B., 687  
 Guerrero Ramos, C.R., 346  
 Guerrero Torregrosa, M.A., 014  
 Guevara-Figueras, J., 779  
 Guijarro Herraiz, C., 345, 729, 736  
 Guillamón Seoane, A., 367  
 Guillén, R., 652  
 Guillén Campuzano, E., 211, 436, 614, 840  
 Guillén Martínez, O., 020, 210  
 Guillén Navarro, M., 206, 772, 781, 788  
 Guillen Reyes, J., 231, 468, 705  
 Guillén Santos, R., 439, 510, 653  
 Guiñón Muñoz, L., 624, 639  
 Guirao Blázquez, C., 150, 194, 260  
 Guirao Oliver, J.J., 033, 290, 471, 665  
 Gutierrez Fornes, C., 673  
 Gutierrez Lobato, B., 701  
 Gutiérrez Meléndez, M.C., 187  
 Gutiérrez Revilla, J.I., 395, 548  
 Gutiérrez Romero, E., 079, 118, 127  
 Gutiérrez Romero, J.M., 163, 164  
 Guzmán Aroca, F., 260  
 Guzmán Luján, C., 058, 102  
 Guzmán Olmedo, A., 532
- Hernández Pacho, F., 041  
 Hernández Pérez, P.M., 698  
 Hernández Poveda, G., 115  
 Hernández Ramos, J.A., 404  
 Hernández Vicente, P., 807  
 Hernández-Álvarez, E., 661, 715  
 Hernando Espinilla, A., 182, 697  
 Hernando Gozalo, M., 308  
 Hernando Nuñez, I., 195  
 Hernando Parreño, N., 281, 317, 588  
 Herráiz López, M.D.L.C., 168, 383, 424, 426, 427, 478, 479, 551  
 Herránz Llorente, R., 072, 074, 312  
 Herrera, B., 515  
 Herrera Molina, C.D., 536  
 Herrera Montoro, V., 052  
 Herrero, R., 808  
 Herrero Alonso, M.D.C., 347, 538  
 Herrero Castellano, S., 258, 687  
 Herrero Fernández, M.C., 095, 216, 240, 543  
 Herrero Ibañez, A., 091  
 Hervás Romero, A., 056, 115, 188, 199, 754, 795, 796  
 Hidalgo Calero, B., 093, 094, 219  
 Hidalgo Calleja, C., 026  
 Hidalgo Mayoral, I., 093, 094  
 Hidalgo Muñiz, Ó., 790  
 Hierro Delgado, C., 041, 045, 069  
 Hijano Ortega, S., 299  
 Hontecillas-Prieto, L., 152  
 Hoppe, A., 009, 362, 783, 818  
 Huerta Bengoa, I., 132  
 Huertas Contreras, M.A., 644  
 Huertas Marín, M.C., 564  
 Huguet Ballester, J., 650  
 Huici, P., 144  
 Hurtado, H.H., 335  
 Hurtado De Mendoza García, J., 560

## H

- Hachmaoui Ridaoui, A., 024, 051, 136, 358, 753, 786  
 Heredero Jung, D., 095  
 Heredia Galvez, B., 019, 049, 249  
 Heredia Molina, R.D.F., 005, 267, 376  
 Hernández Barroso, G., 384, 685, 826  
 Hernández Castro, R., 062, 545, 550  
 Hernández De Abajo, G., 482, 752  
 Hernández Domínguez, J.L., 807  
 Hernández Hernández, A., 235  
 Hernández Hernández, C., 047, 607  
 Hernández Jiménez, A., 292, 333, 339  
 Hernández Lemes, T., 009, 012, 362, 770, 771  
 Hernández Martínez, N.L., 167, 356, 441, 740  
 Hernández Milán, B., 298, 301
- Ibañez Adan, A., 773  
 Ibáñez Carrillo, M., 020  
 Ibáñez Galera, A., 010  
 Ibáñez Martínez, E., 295, 297, 306, 315, 318, 320  
 Ibáñez Martínez, M., 026  
 Ibáñez Royo, M.D., 231, 390, 393, 468  
 Ibáñez Vizcaíno, M., 093, 219, 562  
 Ibarz Escuer, M., 055, 067, 068, 326, 491, 529, 549, 713  
 Ibiatorremendia Gómez, A., 077  
 Iglesias De La Puente, M.Á., 226, 400, 496, 497, 632  
 Iglesias García, R., 095, 216, 240, 340, 351, 401, 543  
 Illán Gambín, M.A., 049  
 Illana Cámara, F., 624, 639  
 Imaz Ocharan, M., 022, 040  
 Imperiali-Rosario, C.E., 412, 416

Irusta García, A., 356  
 Irusta Gonzalo, A., 013, 441, 737, 740  
 Isidro Marrón, P., 438, 476  
 Isnard Blanchar, M.D.M., 644  
 Iturzaeta Sánchez, J.M., 154, 214, 379, 583  
 Ivanna Loscocco, N., 324, 799, 759  
 Izaguirre Ascargorta, M., 195  
 Izquierdo Álvarez, S., 079, 091, 102, 125, 130, 135, 143, 144  
 Izquierdo Delgado, E., 142  
 Izquierdo Martínez, P., 200, 212, 304, 514, 730, 742  
 Izquierdo Quirce, J.F., 693  
 Izquierdo Sayed, P.A., 097, 114, 225, 285, 654  
 Izquierdo Vicente, M.J., 198, 213, 254

## J

Jaime Lara, E., 153, 330, 344, 347, 727, 729  
 Jañez Carrera, R., 013, 167, 356, 441, 740  
 Jaray Moncunill, E., 160, 257, 314, 556, 581, 671  
 Jarrod Canela, N., 620, 738  
 Jiménez, S., 408, 576  
 Jiménez Añón, L., 518, 680, 711  
 Jiménez Barragán, M., 003, 029, 054, 522, 525, 724, 761  
 Jimenez Collados, N., 726  
 Jiménez Coronado, R.M., 319  
 Jimenez Feijoo, S., 349, 381  
 Jiménez Fernández, M.I., 356, 441  
 Jiménez García, A., 014  
 Jiménez García, J.Á., 304  
 Jiménez González, D., 276, 758  
 Jimenez Martinez, C., 061  
 Jiménez Mendiguchia, L., 762, 784  
 Jiménez Ortega, M., 064, 155, 163, 164, 245  
 Jiménez Rodríguez, I., 799  
 Jimenez Ros, L.C., 075, 276, 374, 488, 758, 830  
 Jiménez San Segundo, M.I., 041, 045, 069  
 Jiménez Sánchez, R., 266  
 Jiménez Sánchez, S., 375, 394, 411, 417, 617  
 Jiménez Torres, R., 181  
 Jiménez Ventura, I., 693, 830  
 Jiménez-Cortegana, C., 046  
 Jódar Elvira, J.A., 129, 133, 520  
 Jordano Montilla, A., 554, 604  
 José Safón, M., 102  
 Jover Sáenz, A., 549  
 Juan Asperilla, M., 722  
 Juan Fita, M.J., 819  
 Juan García, P., 719  
 Juanpere Aixalà, M., 561  
 Juárez López, E., 009, 012, 362, 770, 783  
 Juliá Sanchis, M.L., 082  
 Julian, J., 171, 335, 466  
 Juncos Tobarra, M.Á., 200, 719

## K

Kassih Ibrahim, M., 009, 362, 770, 771, 783, 818  
 Kaur, R., 677  
 Khalifa Shahat Khalaf, M., 307

## L

Laburu Dañobeitia, E., 158, 178, 238, 606, 707, 819, 826  
 Lacasta Esain, M., 668  
 Ladislao Herrero, E.L., 189, 209, 460  
 Laffitte Redondo, C., 163, 164, 270  
 Lago Lorenzo, M., 807  
 Lago-Lestón, R.M., 817  
 Laguna, J., 335, 684  
 Lahuerta Palacios, J.J., 803  
 Laíz Marro, B., 016, 141, 599, 791, 827  
 Lallave Hernández, C., 076, 198, 254, 672  
 Lampón Fernández, N., 651  
 Lapeña García, S., 168, 423, 424, 427, 478, 508, 509, 511  
 Laplaza González, M., 126  
 Lara Del Río, B., 243  
 Lara Dos Santos, P., 070  
 Lara Navarro, E., 387  
 Larocca González, N.E., 048  
 Larrea Ortiz-Quintana, M.D.M., 482  
 Larruzea Ibarra, A., 040, 063  
 Laserna Mendieta, E.J., 573  
 Lasierra Monclús, A.B., 609, 728, 735  
 Latorre Campos, A.M., 279, 447  
 Lavín Gómez, B.A., 601, 703, 773  
 Lazaro Naranjo, M.A., 374  
 Lázaro Naranjo, M.Á., 570  
 Lázaro Perona, C., 018  
 Lazarobaster Arakistain, D., 321  
 Lebrede Álvarez, I., 021, 053, 392  
 Leis Sestayo, A., 680, 711, 712  
 León, A., 029, 030  
 León Alsina, V., 650  
 Leon Aranda, M.M., 346  
 León Justel, A., 003, 054, 096, 346, 522, 589, 724, 761  
 León Lázaro, J., 072, 074, 312, 346, 724  
 León Machado, L., 582  
 Leonés Baños, I., 177  
 Lesmes-García Corrales, P., 492, 517, 774  
 Liébanas García, P., 010  
 Liesa Tordera, A., 295, 297, 306, 315, 318, 320  
 Linares, M., 104  
 Linares Amoros, S., 455  
 Linares Rufo, M., 287, 294  
 Linares Torres, M., 408, 725  
 Linde Rubí, I., 600, 602  
 Liria González, I., 201, 237, 497, 555, 562  
 Lirón Hernández, F.J., 696

- Llanos Pizarro, M.I., 393  
 Llanos Ruiz, A., 677  
 Llecha-Cano, N., 779  
 Llimiñana Ordás, M.C., 609, 728, 735  
 Llompart Alabern, I., 816, 836  
 Llop García, M., 141  
 Llopis Calatayud, I., 696  
 Lorca Tolón, L., 006, 023, 343  
 Lorens Soriano, P., 793  
 Llorente Ballesteros, M.T., 560  
 Llorente Martín, E., 367  
 Llorente Vázquez, M.D.L.Á., 586  
 Llovet Rodríguez, P., 028  
 Lluch García, R., 696  
 Lobo Valentín, R.M., 337, 434, 474, 691  
 Lobón Moles, S., 070, 128, 134, 265, 273, 280  
 Lojo Rocamonde, S.A., 349, 353  
 Lombardo Gundin, G., 414  
 Longo, F., 817  
 Lope Andreu, L., 609  
 Lope Martínez, A., 056, 188, 199, 499, 754, 795, 796  
 López Abellán, M.D., 039, 228, 328, 398, 504, 578, 637, 660  
 López Albaladejo, J.Á., 212, 616, 730, 742  
 López Alcutén, F., 623  
 López Barba, N., 076, 198, 213, 672  
 López Benedicto, P., 350, 530, 571, 721  
 López Contreras, A., 321  
 López De Frutos, G., 834  
 López De Larruzea Orbe, M.A., 063, 227  
 López Diéguez, S., 181  
 López Escribano, H., 056, 188, 199, 331, 750, 795  
 López Fernández, L.A., 140  
 López García, C., 602  
 López García, M., 006, 023, 100, 105, 116, 256, 485  
 López Garrigos, M., 157, 264, 278, 744  
 López Gómez, J., 007  
 López González, F.J., 762  
 López Guío, M.E., 041, 045, 069  
 López Gutiérrez, A., 591  
 López Hellín, J., 541  
 López Jiménez, E.A., 519, 605, 632, 802  
 López Lafuente, A., 125  
 López López, J., 501  
 López Lozano, L., 407, 498  
 López Marco, J., 655  
 López Marín, M.F., 165, 200, 212, 514, 558, 616, 719, 828  
 López Martínez, S., 165, 828  
 López Martos, A.M., 187, 567, 568, 810, 811, 812  
 López Melchor, M., 532  
 López Molina, M., 701  
 López Montoro, L., 284, 366, 385, 475  
 López Ortega, J.M., 035  
 López Pelayo, I., 163, 164  
 López Peña, I., 456, 457  
 López Pisón, J.L., 143  
 López Ramal, A., 020, 210, 271, 435, 462, 484  
 López Regueiro, Á.C., 201, 400, 404, 429, 536  
 López Ricote, A., 551  
 López Riquelme, M.N., 271, 435  
 López Salas, R., 455  
 López Sánchez, X., 449  
 López Tobías, J., 787  
 López Traba, A., 021  
 López Travieso, R., 527  
 López Verde, L., 494, 542, 547, 661, 705, 747  
 López-López, R., 817  
 López-Rourith, M., 355  
 López-Urrutia Fernández, A., 570  
 Lorca Castellanos, V., 088  
 Lorente, J.Á., 808  
 Lorente González, J., 170  
 Lorenzo García, S., 006, 023, 343  
 Lorenzo Hernández, S.M., 019, 049, 249  
 Lorenzo Medina, M.M., 731, 755  
 Lorenzo Romo, I., 405, 415, 454  
 Lorenzo-Lozano, M.C., 567, 568, 625, 722, 741, 810, 811, 812  
 Losa Rodríguez, R., 445, 493, 658, 687, 720, 794  
 Louzao Gudín, P., 192, 371  
 Luaces Puente, J., 049, 249  
 Lucas Mayol, M.J., 020  
 Luis Sánchez, B., 086, 104, 219, 232, 270, 562  
 Luquin Irigoyen, M., 161, 335, 664, 700  
 Luquin Vicente, M.R., 075  
 Luquiño Silva, D., 346  
 Luzón García, M.P., 288, 459
- ## M
- Maceda García, L., 168, 551  
 Macher Manzano, H.C., 085  
 Maciá Soriano, S., 020  
 Macías Blanco, C., 191, 835  
 Macías-Muñoz, L., 466  
 Madero Jiménez, T., 013, 356, 441, 481, 737  
 Madrigal Fontaneda, R., 601  
 Madurga Hernández, A., 148, 166, 779  
 Magai Barallobre, A.C., 663, 694  
 Makrini, S.O., 718, 377, 408, 411, 576, 617  
 Maldonado Toral, M.J., 283  
 Mallol Poyato, M.J., 653  
 Malumbres Serrano, S., 518  
 Mamani Benítez, N., 121, 208, 349, 353, 381  
 Mansilla Aparicio, E., 159  
 Mansilla Usero, A., 145, 502, 503  
 Mansillo Aparicio, E., 154  
 Mar Medina, C., 215, 477, 499  
 Marcelo, B., 433  
 Marcos De La Iglesia, V., 027, 440, 472, 839  
 Marcos Tomás, J.V., 599, 822, 827

- María Dolores Sánchez, A.B., 504  
Marichal Hernández, C.A., 490  
Marín Alarcía, M., 732  
Marín Martínez, M., 065, 218, 357, 363, 364, 825  
Marín Verdugo, M., 146  
Maroto Chacón, V.A., 702  
Maroto García, J., 180, 253  
Marqués Coloma, P., 827  
Marques-García, F., 716  
Márquez, E., 652  
Márquez González, L., 150, 194  
Márquez González, P.J., 731, 755  
Márquez Jiménez, N., 780, 805  
Márquez Lietor, E., 439, 510  
Martí Martínez, A., 188, 199, 750, 754, 795, 796  
Martín, M.Á., 124  
Martín Alcolea, M.A., 129, 520, 695  
Martín Audera, P., 531, 575, 601, 703, 773  
Martín Cabrejas, B., 153  
Martín Casanueva, M.Á., 122  
Martín Dominguez, V., 573  
Martín Fernández, D., 367  
Martín Fernández De Basoa, M.C., 252, 388, 490, 767, 768  
Martín García, E., 039, 228, 275, 398, 399, 578, 637  
Martín Garrido, I., 820  
Martín Garrido, S., 013, 356, 441, 737  
Martín Gómez, E., 007, 246, 733  
Martín Higuera, C., 635  
Martín Jiménez, A., 146  
Martín Junco, S., 072, 074, 312  
Martín Liras, S., 240, 391, 401, 543  
Martín Martínez, M.D., 036, 281, 317, 587, 588  
Martín Nieto, L., 399, 444  
Martín Padrón, J., 117, 422  
Martín Palencia, M., 380, 495  
Martín Pérez, S., 522  
Martín Rodríguez, L., 474, 691  
Martín Rodríguez, S., 092, 732  
Martín Sánchez-Cambronero, A., 544  
Martín Torres, E., 042, 204, 360, 521, 625, 741, 743, 785  
Martín Tovar, C., 156, 310  
Martínez, O., 295  
Martínez, I., 259  
Martínez, L., 576, 718  
Martínez Alonso, L., 329, 586  
Martínez Anton, M.D., 075  
Martínez Brú, C., 624  
Martínez Bujidos, M., 389, 469  
Martínez Carreras, L., 151, 263, 458  
Martínez Carretero, C., 216, 340, 351  
Martínez Castro, B., 549  
Martínez Cerezuela, A., 016, 447, 565, 599, 681, 827  
Martínez Chamorro, A., 008  
Martínez Chávez, E., 473  
Martínez Cid, L., 394, 411, 417, 617, 725  
Martínez Cifuentes, M., 061  
Martínez De La Puente Molina, E., 075, 276, 374, 570, 693, 758, 830, 834  
Martínez De Prado, A., 022, 040, 222, 448, 498, 704  
Martínez Espartosa, D., 175, 777  
Martínez Fernández, B., 006, 100, 105, 108, 116, 590, 692  
Martínez Gago, M.D., 257, 369  
Martínez Gallego, M.Á., 071  
Martínez García, J.M., 575  
Martínez Gascon, L., 228  
Martínez Gaspar, T., 120  
Martínez Giménez, L., 207  
Martínez González, E., 350, 530, 542, 547  
Martínez González, L., 672  
Martínez González, O., 037  
Martínez Gutiérrez, E., 790  
Martínez Iribarren, A., 680, 711, 712  
Martínez López, R., 165, 212, 730, 828  
Martínez López De Castro, A., 247  
Martínez Macías, O., 297, 306, 315, 318, 320  
Martínez Madrid, V., 112, 172, 598, 756  
Martínez Manzanal, R., 332, 600, 602  
Martínez Martín, S., 151, 263, 458  
Martínez Martínez, C., 221, 642, 815  
Martínez Marzo, E., 229, 241, 387, 559, 619, 623, 837  
Martínez Mayordomo, J., 165, 200, 304, 464, 828  
Martínez Morillo, E., 451  
Martínez Olivares, J., 006, 108, 116, 343, 485, 590, 708  
Martínez Ortega, Á., 142, 159, 473  
Martínez Peinado, A., 119, 615  
Martínez Perez, B., 215, 477  
Martínez Pina, V., 150, 194  
Martínez Pons, L., 361, 483  
Martínez Racaj, L., 264, 278, 744  
Martínez Ramos, M., 414  
Martínez Rodríguez, L., 540  
Martínez Salazar, L., 011, 022, 040, 407, 704  
Martínez Salmerón, C., 177  
Martínez Sánchez, E., 591  
Martínez Santamaría, M.A., 035  
Martínez Soriano, E., 221, 378, 643, 782, 815  
Martínez-Bravo, C., 355, 716  
Martínez-Escribano García-Ripoll, A., 150, 247  
Martínez-Gutiérrez, E., 433, 452, 506, 676, 842  
Martínez-López, J., 104  
Martínez-Novillo González, M., 390, 393, 494, 530, 542, 547, 571, 715  
Martínez-Ojinaga Nodal, E., 071  
Martínez-Romero, M.C., 178  
Martínez-Zamorano, L., 107, 402, 410, 412, 416, 723, 809  
Marull Arnall, A., 057, 717  
Mas Maresma, L., 776  
Mas Mota, T., 635  
Masjuan Sabé, C., 470  
Massaro, M.T., 709  
Mateo Guerra, A., 077  
Mateos García, M.D.F., 395, 548

- Mateos Jaime, I., 220, 269, 370, 641, 766  
Mateos Manteca, M.V., 803  
Matías-Guiu Antem, J., 797  
Matilla Gutierrez, A., 169, 202, 380, 495, 627, 666, 748  
Matín-Riera, V., 699  
Mayán Santos, L., 258, 445, 687  
Mayo De Andrés, S., 098  
Mayor García, L., 002, 078, 539, 560, 611, 775  
Mayor Reyes, M., 101, 489, 739  
Mayor Zapatero, P., 136  
Mayoral Testón, N., 749  
Mayorga García, R., 300  
Mediavilla Pérez, P., 248  
Medina, N., 171  
Medina Gimeno, R.E., 609  
Medina González, L., 682  
Medrano Pardo, A., 044, 229, 241, 559, 619, 623, 837  
Mejide De La Fuente, S., 830  
Melero López, D., 439, 510  
Melgares De Aguilar Marco, R.V., 237, 421, 496, 562  
Melguizo Madrid, E., 101, 489, 739  
Melguizo-Melguizo, D., 332, 360, 567, 600, 602, 810, 811, 812  
Menacho Román, M., 394, 408, 411, 417, 576, 617, 725, 765  
Menchén Sánchez-Rey, M., 562  
Méndez Del Sol, H., 473  
Méndez Martínez, S., 135  
Méndez Ocaña, R., 279, 447  
Mendoza Silva, C.R., 399, 444  
Menéndez Villanueva, R., 279, 447  
Mengual Befán, J.F., 782  
Mercade, I., 171  
Mérida De La Torre, F.J., 110  
Merino, A., 612, 684  
Merino González, A., 677, 841  
Merino Magro, M., 063, 139, 227  
Mesas Mariñán, C., 613  
Mezquita Mezquita, E., 111  
Miguel Ángel, M.Á., 701  
Miguel Santos De, L., 371  
Millán Estañ, P., 523  
Minguell Domingo, L., 303  
Miralles Dolz, F.V., 657  
Miramar Gallar, M.D., 125, 144  
Miramar Gallart, M.D., 091, 118, 130, 135  
Miró Cañís, S., 286, 325  
Miró Fernández, M., 532  
Modest, S.P., 166  
Molero Luis, M., 015, 071  
Molero Vilches, I., 050, 059, 197, 224, 428, 662, 714, 757  
Molina, A., 506  
Molina, Á., 676, 684  
Molina Blas, S., 168, 383, 479  
Molina Borrás, Á., 535, 612, 677, 841  
Molina Clavero, M.C., 034  
Molina Del Pozo, J., 653  
Molina Fernández-Posse, M., 350, 542, 705  
Molina Gasset, R., 038, 082, 822  
Molina Romero, M., 146, 177  
Molina Santiago, J.M., 156, 310  
Mondéjar, R., 820  
Monfort Belenguer, L., 115  
Monge Lobo, I., 073, 292, 298, 301, 461, 633  
Monleón Moscardó, B., 188  
Montenegro Martínez, J., 085, 557, 804  
Montero, R., 452  
Montero Herrero, L., 324, 799  
Montero Perdiguero, S., 350, 390, 542, 547, 747  
Montero-San-Martín, B., 326, 491, 529  
Montoro Jorquera, E., 816  
Mora Bruges, J., 145  
Mora Corcovado, R., 379  
Mora Herranz, A., 044, 619, 623  
Moral Parras, P., 319  
Moral Presa, I., 161, 664, 700  
Morales Alcázar, M.D.L.Á., 319  
Morales Cuesta, A., 221, 462, 484, 486, 500, 782  
Morales García, L.J., 233, 262, 442  
Morales Portillo, A., 549  
Morales Rincón, N., 146  
Morales-Indiano, C., 680, 711, 712  
Morales-Indiano, M., 716  
Morales-Ruiz, M., 259, 335  
Morell García, D., 205, 272, 501, 634, 816, 836  
Morell Jurado, L., 032, 109, 566, 625, 689, 722, 741, 806  
Moreno, J., 612  
Moreno Álvarez, A., 180, 253, 746  
Moreno González, B., 027, 440, 472, 507, 839  
Moreno Jiménez, G., 617  
Moreno Moral, V., 119  
Moreno Noguero, E., 591  
Moreno Palacios, I., 052  
Moreno Parro, I., 154, 636  
Moreno Rodríguez, M., 762  
Moreno Roig, J., 677  
Moreno Romero, A.M., 424, 478  
Morilla Domínguez, R., 146  
Morís De La Tassa, G., 122  
Mormeneo Bayo, S., 303  
Morona Mínguez, I., 487  
Moscardó Alabedra, R., 657  
Mosquera, M.D.M., 089  
Mosquera Paz, R., 021, 053, 392  
Moya Martínez, A., 642, 643  
Moyano Gallego, M.J., 170  
Moyano Martínez, A., 123, 405, 415, 454  
Moyano Maza, J.C., 405, 593  
Mtnez-Azkona, A., 397  
Mugertza Berastegi, G., 063, 139, 227, 477, 499, 669, 670  
Muñelo-Romay, L., 817



Mujika Marticorena, M., 169, 202, 380, 495, 627, 666, 748  
 Muñoz, R., 612  
 Muñoz Arduengo, L., 608  
 Muñoz Bravo, J.L., 378, 462, 484, 486, 500, 782  
 Muñoz Calero, M., 191, 430, 431, 432  
 Muñoz Colmenero, A.U., 129, 520, 695  
 Muñoz Díaz, R., 678, 683  
 Muñoz Gómez, N., 277, 316, 330, 538, 727, 736  
 Muñoz Hernanz, S.S., 041  
 Muñoz Madrid, S., 088, 231, 350, 468, 480, 494, 721  
 Muñoz Peña, S., 784, 789  
 Muñoz Picos, M., 574  
 Muñoz Rodríguez, M.A., 061, 138, 694  
 Muñoz Villalba, M.D.P., 264, 278, 744  
 Murado Pardo, J., 248  
 Murciano Ramirez, E., 111, 120, 235  
 Murillo, R., 808  
 Murillo Herrera, A., 275  
 Muro Amuchastegui, N., 635  
 Murria Estal, R.M., 056, 331, 647, 750  
 Muruzabal, M.J., 080  
 Muruzábal Sitges, M.V., 017, 066

## N

Nafría Jiménez, B., 076, 198, 213, 254, 417, 579, 725  
 Naharro Villafañe, I., 040, 139, 215, 222, 227, 477, 669, 670  
 Nan, M.N., 449  
 Nanwani Nanwani, K.L., 523  
 Naranjo Morillo, E.G., 242  
 Narvaez Isaza, J.C., 721  
 Natali, A.O., 057, 293, 717  
 Nava Cedeño, D.J., 251, 574, 734, 766  
 Navarrete Granados, X., 470  
 Navarro Casado, L., 464, 514, 534, 558, 616, 719, 742, 828  
 Navarro Navarro, E., 445, 658  
 Navarro Segarra, X., 561  
 Navarro Seller, C., 038, 082  
 Navarro Vilasaró, M., 291  
 Navarro-Badal, R., 148, 166, 779, 809  
 Navea Aguilera, C., 190  
 Nicolás De Blas, R., 613  
 Nieto Borrajo, M.E., 428, 714, 801  
 Nieto González, A., 785  
 Nieto Sánchez, C., 228, 398, 399, 444, 660, 764  
 Noe Quiroz, P., 206, 678, 683, 772  
 Nogueira Méndez, P., 353  
 Nogueira Salgueiro, P., 731, 755  
 Noguera Velasco, J.A., 194, 247, 260  
 Noval Padillo, J.Á., 492, 517, 522, 804  
 Novío Mallón, S., 077  
 Nozal Aranda, P., 071  
 Nuez Zaragoza, E., 776  
 Núñez Rodríguez, J., 169  
 Núñez De Arenas Liberos, C., 574, 734, 766

Núñez Gárate, M., 769  
 Núñez Iglesias, M.J., 077  
 Núñez Jurado, D., 085, 526, 528, 557, 674  
 Núñez Rodríguez, J., 202, 380, 495, 627, 666  
 Nuñez Vila, P.N., 490  
 Núñez Villota, J., 754

## O

Obregón Muñoz, S., 026, 037, 584, 593  
 Ocaña Pérez, E., 133, 520, 695  
 Ofrecio Guillén, M., 390  
 Ojeda Ramos, J.R., 731, 755  
 Oliva Sanchez, A., 052, 284, 406  
 Oliván Esteban, R., 630  
 Olivas García, J., 006, 023, 100, 105, 116, 256, 485  
 Olivas Martínez, I., 003, 054  
 Olivencia Ibáñez, A., 221, 271, 378, 462, 484, 500  
 Olmeda Herreros, M.C., 565  
 Onecha De La Fuente, M.E., 773  
 Ontañón Nasarre, B., 594, 632, 648  
 Orantes Gallego, V., 145  
 Orantes Maroto, G., 051, 786  
 Ordoñez Marina, M., 161, 664, 700  
 Orgaz Morales, M.T., 228, 328, 398, 399, 444, 764  
 Ormazabal Monterrubio, M., 147, 185, 334, 352, 575, 601, 699, 703  
 Orozco Bilbao, I., 075  
 Ortega, Y., 397  
 Ortega Farre, L., 680  
 Ortega Gómez, F., 404  
 Ortega Heredia, M.D., 721  
 Ortega Hinarejos, J., 644  
 Ortega Madueño, I., 480, 571, 721, 797  
 Ortega Pérez, J., 816  
 Ortega Unanue, N., 092, 162  
 Ortiz, V., 433, 452  
 Ortiz Espejo, M., 080, 147, 334, 352  
 Ortiz Lasa, M., 564  
 Ortiz Pastor, O., 326, 491, 529  
 Ortiz Zafra, I., 825  
 Ortolá, R., 745  
 Ortolá Devesa, J.B., 443, 651, 706  
 Ortuño Alonso, M., 696  
 Otero Victorero, B., 220, 592, 641, 833  
 O'valle Aísa, V., 211, 436, 614, 792

## P

Pacheco Delgado, M.S., 050, 059, 197, 224, 262  
 Paco Ferreira, J., 009, 362, 770, 771, 818  
 Padilla Apuntate, N., 004, 189, 209, 386, 450, 569, 832  
 Padilla Berdugo, R., 088, 487  
 Padró-Miquel, A., 106, 107, 203, 446

- Padrón Morales, J.R., 158  
Padrós Fluvià, A., 307  
Palacios Gasós, M., 630  
Palanca Suela, S., 141  
Pallarés Borràs, M., 018, 769  
Palma Fernández, R., 032, 042, 109, 521, 524, 552  
Palma Milla, C., 098  
Palmero Llopis, M., 223, 305  
Palomino Alonso, M., 086, 098, 268, 429, 497, 537  
Palomo, M., 621  
Paniagua Arribas, E., 487, 655  
Pardo Domínguez, A., 620, 738  
Pardo Moreno, S., 243  
Parejo Preciado, J., 712  
Parrado Hernando, P., 156, 310  
Párraga García, D., 632, 640, 648  
Pascal Capdevilla, M., 058  
Pascual Costa, R.M., 016  
Pascual Durán, T.J., 002, 005, 267, 376, 533, 560, 775  
Pascual Fernández, A., 168, 383, 479, 551  
Pascual García, L., 154, 179  
Pascual Gómez, J.L., 156, 645  
Pascual Gómez, N.F., 220, 269, 370, 574, 633, 734, 766  
Pascual Loren, M., 301, 333, 339, 679  
Pascual Moreno, C., 250  
Pascual Ramírez De Arellano, M., 093, 418, 421  
Pascual Usandizaga, P., 198, 213, 254  
Pastor Camacho, M.J., 133, 520, 695  
Pastor García, M.I., 205, 230, 261, 780, 805  
Pastor Lomo, G., 078, 190, 267, 539, 560  
Pastor Murcia, L., 326, 491, 529  
Pastor Murcia, Y., 607  
Pastor Navarro, S., 026, 037  
Pastor Ruiz, A., 342  
Pastor Yvorra, S.M., 031  
Patiño Laseca, C., 732  
Pedrosa Serrano, M., 154, 214, 379  
Peiro Anrubia, J.E., 295  
Peña Blanco, V., 031  
Peña Cabia, A., 084, 572, 629, 756  
Peña Casas, A.M., 645  
Peña García, M.V., 170  
Peña Nava, R., 531  
Peña Pérez, I., 113, 546, 693, 758  
Peral García, S., 124, 126, 237, 421, 585  
Perales Afán, J.J., 229, 241, 387, 559, 619, 623, 837  
Perales Molada, M.T., 319  
Peralta Navarro, D., 007, 246, 733  
Perán Fernández, M., 044, 229, 241, 387, 619, 623, 837  
Pereira González, I., 001, 084, 172, 572, 598, 629, 756  
Pérez, A., 621  
Pérez, L., 433  
Pérez Aldama, A., 438, 476  
Pérez Alonso, M., 028  
Pérez Arnaiz, Y., 086, 122, 124, 126, 201, 537, 688  
Pérez Arribas, Á.P., 455, 539  
Pérez Bermejo, G., 153  
Perez Bolancel, C., 502, 503  
Perez Calleja, R., 502  
Pérez Campesino, R., 456, 457  
Pérez Cobo, J.L., 021, 053, 392  
Pérez De La Fuente, R., 098, 131  
Pérez Delgado, N., 302  
Pérez Doñate, V., 295, 297, 306, 315, 318, 320  
Perez Fernández, S., 830  
Pérez Fuertes, A., 838  
Perez Garay, R., 075, 374, 488, 546, 693, 830  
Pérez García, F., 287, 294, 308  
Pérez García, J.A., 300  
Pérez García, L., 027, 440, 472, 507  
Perez González, A., 415  
Pérez Hernández, F., 548  
Pérez Jiménez, D., 021, 053, 392  
Pérez Leiva, C., 390, 494, 530, 542, 547, 571, 747  
Pérez Lucendo, I.M., 025, 073, 461, 573, 592, 641, 675, 833  
Perez Martinez, M.J., 233, 442, 757  
Pérez Martínez, A., 667  
Pérez Morán, J.J., 803  
Pérez Moreno, M., 089  
Pérez Nuño, G., 142, 159, 583  
Pérez Pérez, A., 029, 030, 152, 500  
Pérez Pujalte, S., 492, 526, 528, 557, 618, 774  
Pérez Rodríguez, R.I., 036, 281, 317, 588  
Pérez Sánchez, L., 248  
Perez Sebastian, M.D.B., 186, 778  
Pérez Segura, G.M., 268, 419, 688  
Pérez Segura, P., 088  
Pérez Suárez, L., 015, 159, 179  
Pérez Tanoira, R., 287, 294, 308  
Pérez Torrella, D., 487, 655  
Pérez Velasco, L., 004  
Pérez Zaragoza, S.A., 008, 382, 493  
Pérez-Aradros Marin, A., 017, 066, 162, 698, 710  
Pérez-Griera, J., 056  
Peri, V.L., 818  
Perojil Jiménez, A., 099  
Perris Serra, L., 699  
Peso Vegas, A., 732  
Picazo Perea, M.P., 332, 360, 600, 602, 811  
Pico Fornies, S.C., 055, 067, 068, 652  
Pico Picos, M.A., 682  
Piedra Aguilera, Á., 469, 518, 711  
Pierna Álvarez, M., 405, 415, 454  
Pimentel Feliciano, A.I., 060, 713  
Pineda Tenor, D., 645  
Pinel Julián, P., 234  
Pinyot Comelles, A., 465  
Piñeiro Caamaño, A.Á., 208  
Piqué Buisan, J., 814  
Piqueras Rodriguez, M., 016, 279, 447, 597, 599, 681, 791

Pitters Pérez, E., 110  
 Pizarro Sánchez, C., 678, 683  
 Pla Pérez, S., 657  
 Plaza Bascuñana, S., 035  
 Pliego Morante, R., 015, 159, 179, 473, 583  
 Poliakiova Mazneva, Y., 286, 325  
 Poliakova Mazneva, Y., 323  
 Pomar Pérez, A.J., 007, 246, 733  
 Ponga Palacio, C., 063, 139, 215, 227, 477, 499, 669, 670  
 Pons Belda, Ó.D., 591  
 Pons Triay, A.E., 361, 483  
 Pons Vidal, F., 334, 352, 563, 575, 601, 699  
 Ponte Fissgus, J., 220, 269, 467, 833  
 Pontón Martínez, P., 291, 299, 413, 420, 437, 463, 776  
 Porras González, C., 486, 500  
 Porres Cubero, A., 324, 799  
 Portell Rigo, I., 654  
 Portillo Maestre, V., 187, 204  
 Posada Franco, Y., 715  
 Poveda Ródenas, N., 014  
 Povedano Rosa, J., 480, 530, 661, 705, 721, 747  
 Poyatos Andujar, A., 099  
 Poyatos Martínez, R.M., 831  
 Poza Santaella, M., 268, 419, 688  
 Pozo Giraldez, A., 188, 199, 331, 647, 754, 796  
 Pozo-Giráldez, A., 056, 750  
 Prada Blanco, F., 430  
 Prada De Medio, E., 001, 084, 172, 598, 628, 629  
 Prado Rueda, A., 677, 842  
 Prados Boluda, A., 324, 799  
 Prados Lourés, L., 838  
 Prat Gimeno, M., 005, 267, 376, 533, 775  
 Prieto García, M.B., 438, 476, 762  
 Prieto González, J., 799  
 Prieto Larios, I., 470  
 Prieto Menchero, S., 595, 645, 757, 801  
 Prior De Castro, C., 087  
 Proaño Fierro, M.E., 208  
 Puche Candel, Á., 039, 266, 328, 398, 504, 578, 637, 660  
 Puente Lanzarote, J.J., 044, 372  
 Puerta Fonollá, P., 400  
 Puerto Cabeza, C.G., 189, 209, 386, 450, 482, 569, 832  
 Puig Morón, N., 803  
 Puigví Fernández, L., 323, 709  
 Pujol Bajador, I., 309, 311, 322  
 Puzo Foncillas, J., 609, 728, 735

## Q

Qiu Pan, I., 544  
 Queral Vidal, P., 120  
 Queral I Moles, X., 293  
 Queral Moles, F.X., 057, 717  
 Quesada Espinosa, J.F., 098, 131  
 Quesada Marín, A.M., 097, 114, 225, 285, 631, 646

Quílez Agreda, D., 668  
 Quintero García, A.I., 292, 301, 333, 339, 659, 679  
 Quiroga Alarcón, M., 035, 182  
 Quiroga Varela, A., 791  
 Quirós Caso, C., 762

## R

Rabanal Álvarez, C., 052, 284, 366  
 Racionero Hernández, Á., 393  
 Rami Brualla, L., 456, 457  
 Ramírez De Cartagena Alonso, A., 251, 592, 641  
 Ramírez Pineda, C., 709  
 Ramírez Ruiz, M.C., 175, 180  
 Ramirez-Serra, C., 699  
 Ramis Fossas, J., 148, 166  
 Ramos Álvarez, M., 372  
 Ramos Chavarino, D., 634  
 Ramos Corral, R., 480, 494, 530, 747  
 Ramos Félez, E., 711  
 Ramos Fernández, J.M., 800  
 Ramos González, N., 769  
 Ramos Herranz, E., 505  
 Ramos Mayordomo, P., 337, 338, 434, 474, 691  
 Ramos Molina, B., 260  
 Ramos Rodríguez, M.O., 838  
 Rancaño, L., 515  
 Randolfé Ricart, R., 206, 307, 772  
 Rapún-Mas, L., 402  
 Rausell Felix, D., 599, 827  
 Rayo, P., 621  
 Real Gutiérrez, S., 400, 497, 555, 648  
 Rebollar González, S., 387  
 Reche Martínez, A.J., 101, 489, 739  
 Reda Amiar, M., 825  
 Redín Sarasola, M.E., 254, 610, 672  
 Redruello Alonso, A., 277, 316, 345, 727, 736  
 Regidor López, D., 709  
 Regís Perelló, A., 780, 805  
 Reguera Cabezas, M., 601  
 Reig Del Moral, J., 655  
 Reillo Sánchez, C.M., 123, 451, 454  
 Relea Sarabia, P., 487  
 Rello Varas, L., 144, 752  
 Renedo, G., 090  
 Requena López, S., 150, 194  
 Requena Triguero, C., 034, 283, 673  
 Rescalvo Casas, C., 308  
 Restrepo Correa, J.C., 673  
 Reverón Rodríguez, M.S., 384, 685, 826  
 Reverter, J.C., 621  
 Riaño Ruíz, M.M., 783  
 Rico, N., 506, 516  
 Rico Ríos, N., 270, 829  
 Rico Santana, N., 535, 790, 842

- Rincón De Pablo, L., 726  
Rios Campillo, C., 087, 154  
Ríos Reina, R., 265, 273, 280  
Riutort Arrom, N., 244  
Rivas Chacón, L.D.M., 005, 190, 611, 798  
Rivas Cuevas, G., 470, 603  
Riveiro Cruz, M.A., 651  
Rivera Moreno, M.V., 034, 283, 673  
Rivera Vizcaíno, M.Á., 522  
Rivero Santiago, J.D.C., 731, 755  
Robles, V., 515  
Robles Clavel, G., 650  
Robles Díaz, L., 094  
Robles Navas, L., 082  
Rocha Bogas, M.J., 032  
Roda Martínez, I., 063, 139, 227, 477, 499  
Rodeiro Varela, M., 353  
Rodelgo, L., 652  
Rodrigo Calabria, E., 564  
Rodrigues Vieira, P., 579  
Rodríguez Afonso, J., 036, 281, 317, 336, 409, 587, 588, 823  
Rodríguez Albo, M., 169, 202, 380, 495, 627, 666, 748  
Rodríguez Alonso, L., 359, 759  
Rodríguez Ayala, J., 711  
Rodríguez Borja, E., 188, 199, 331, 645, 647, 754, 796  
Rodríguez Caamaño, P., 329, 586  
Rodríguez Calvo, A., 292, 296, 333, 339  
Rodríguez Cano, D., 191, 430, 431, 432  
Rodríguez Cantalejo, F., 191, 430, 431, 432, 835  
Rodríguez Carnero, G., 651  
Rodríguez Chacón, C., 003, 030, 054, 096, 152, 525, 589, 761  
Rodríguez Díaz, M.P., 208  
Rodríguez Domínguez, J., 680  
Rodríguez Fraga, O., 473  
Rodríguez Frías, F., 274  
Rodríguez García, C., 350, 468, 480, 571, 797  
Rodríguez García, E., 129, 695  
Rodríguez García, M., 158, 178, 238, 606, 685, 707, 819  
Rodríguez Gimenez, L., 255  
Rodríguez González, D., 384, 685, 826  
Rodríguez Llamas, A.J., 234  
Rodríguez López, R., 058, 102  
Rodríguez Lucas, C., 314  
Rodríguez Martín, I., 517, 526, 528, 674  
Rodríguez Moreno, S., 694  
Rodríguez Morote, M., 020  
Rodríguez Muñoz, A., 182, 248  
Rodríguez Naque, M., 635  
Rodríguez Palomo, F.J., 099  
Rodríguez Peña, Á., 650  
Rodríguez Peña, F.M., 649, 656  
Rodríguez Pérez, G., 382, 445, 493, 658, 720, 794  
Rodríguez Pérez, R., 587  
Rodríguez Pérez, T., 179  
Rodríguez Pilar, J., 272  
Rodríguez Redondo, M., 552  
Rodríguez Roca, N., 159  
Rodríguez Rojas, C., 266, 591  
Rodríguez Salgado, A., 272  
Rodríguez Sanchez, F.I., 225, 631, 646, 654  
Rodríguez Sánchez, T., 036, 062, 302, 545, 550  
Rodríguez Torres, A., 375, 377  
Rodríguez Valle, A., 091, 118, 125, 130, 135, 144  
Rodríguez-Baño, J., 046  
Rodríguez-Borja, E., 056, 750  
Rodríguez-García, A., 104  
Rodríguez-García, M., 684  
Rojas Gómez, C.D.J., 006, 108, 193, 217, 256, 590, 692  
Roldán Cabanillas, A.M., 825  
Roman Enry, M., 615  
Román Torralba, C., 470  
Romares Villanueva, P., 080  
Romaris Villanueva, P., 147, 185, 531  
Romero Fernández, M., 414  
Romero Gómez, A., 050, 059, 197, 224, 595, 662, 714, 757  
Romero Martínez, M., 644  
Romero Noguera, J.M., 243  
Romero Peña, A., 493  
Romero Real, M.D.V., 094, 404, 497, 585, 648  
Romero Reyes, L., 129, 133, 520, 695  
Romero Santos, S., 586  
Romo Rivero, A., 123, 584, 593  
Roncero Bartolomé, L.Á., 395, 548  
Ropero Gradilla, P., 231  
Ros Peña, A., 469  
Rosillo Coronado, M., 375, 377  
Rubalcaba Gutiérrez, A., 407, 498  
Rubio Alaejos, A., 261  
Rubio Arona, C., 295, 297, 306, 315, 318, 320  
Rubio Calvo, A.M., 085  
Rubió Ferrarons, L., 751  
Rubio Lanchas, S., 258, 687, 794  
Rubio Mediavilla, R., 787  
Rubio Olló, I., 546, 693, 758  
Rubio Peral, A., 313  
Rubio Prieto, J.L., 085, 517, 618, 674, 804, 820  
Rubio Sánchez, R., 070, 134, 265, 273, 280  
Rueda Durán, L.M., 187, 204  
Rufo Vicente, E., 389, 518  
Ruiz Aja, S., 827  
Ruiz Alcaraz, A.J., 260  
Ruiz Álvarez, M.J., 383, 423, 425, 426, 479, 508, 509, 511  
Ruiz Artero, I., 366, 385, 475  
Ruiz Artero, M., 554, 604  
Ruiz Budría, J., 372  
Ruiz Cara, J., 225, 646  
Ruiz Cosano, F.J., 019, 049, 249

Ruiz Escalera, J.F., 110, 649, 656  
 Ruiz Fernández, M., 323, 709  
 Ruiz García, M.M., 185  
 Ruiz Ginés, J.A., 187, 204  
 Ruiz Ginés, M.Á., 043, 187, 204, 348, 689  
 Ruíz Luque, M., 248  
 Ruíz Martín, G., 013  
 Ruiz Medina, M., 064, 232, 245, 270  
 Ruiz Quílez, A., 115  
 Ruiz Ripa, A., 354, 470, 603  
 Ruiz Rodríguez, S., 271, 378, 462, 782  
 Ruiz San Millan, J.C., 564  
 Ruiz Sanjuán, L., 025, 251, 592, 633  
 Ruíz-Morer, M.R., 779  
 Rumí Fernández, A., 646

## S

S. De La Maleta Úbeda, R., 169  
 Sabaté Pinyol, M., 148  
 Sacristán Enciso, B., 072, 074, 312  
 Sadik Aouinti, I., 800  
 Sáenz De Pipaón, M., 124  
 Saenz-Gea, C., 699  
 Saez De La Maleta Úbeda, R., 202, 627, 666  
 Sáez López De Calle, B.N., 092  
 Sáez Tormo, G., 242, 763  
 Sáez-Benito Godino, A., 174, 232, 396, 403, 596, 829  
 Sagredo Del Rio, M., 313  
 Sagredo Rio, M., 806  
 Sainz De Medrano, J., 171, 335, 466  
 Saiz Sierra, L., 057, 293, 717  
 Salamanca, E., 046  
 Salas Coronas, J., 459  
 Salas Gómez Pablos, P., 769  
 Salas Hernández, F., 665, 690  
 Salazar Ibañez, L., 374, 488, 570  
 Salgado, M., 452  
 Salgado Barbado, E., 220, 633, 641  
 Salgado Gil, M.D.L.N., 749  
 Salgado Martín, M.D.C., 842  
 Salgueira Lazo, M., 589  
 Salinas, J.M., 264, 278, 744  
 Salinas, M., 157  
 Salvador Ballada, M.C., 162  
 Salvador Martín, S., 140  
 Samaniego Jimenez, L., 664  
 San Miguel Hernández, Á., 337, 338  
 San Miguel Izquierdo, J.F., 803  
 San Pedro García, J.I., 570, 758  
 San Segundo Val, I., 080  
 Sánchez, M., 751  
 Sánchez Álvarez, J., 620  
 Sánchez Asís, S., 081, 205, 230, 261, 760, 780, 805  
 Sánchez Berdial, S., 367  
 Sánchez Bermúdez, A.I., 228, 399  
 Sánchez Calvin, M.T., 098  
 Sánchez Cano, S., 787  
 Sánchez Carretero, P.J., 150  
 Sanchez Castro, A., 060  
 Sanchez Castro, L., 160  
 Sánchez Cortés, J., 282, 309, 311, 322, 561  
 Sánchez De Abajo, A.M., 012, 771  
 Sánchez Fornieles, E., 631  
 Sanchez Fuertes, J., 383, 423, 425, 426, 479, 509  
 Sánchez García, A., 436, 769, 840  
 Sánchez García, M.I., 504  
 Sánchez Gil, J.M., 816  
 Sánchez González, P., 358  
 Sánchez Helguera, G., 002, 376, 539, 808  
 Sánchez Hernández, C., 050, 059, 197, 224, 262, 801  
 Sanchez Herrero, Á., 111, 120, 235  
 Sánchez Izquierdo, E., 130  
 Sánchez Jiménez, I., 361, 483  
 Sánchez López, A., 613  
 Sanchez Maggiora, J., 169, 202, 380, 495, 627, 666, 748  
 Sánchez Manrique, M., 456, 457  
 Sánchez Marín, J.P., 282, 309, 311, 322, 561  
 Sánchez Mingo, P., 192  
 Sánchez Mora, C., 525  
 Sánchez Moya, A., 692  
 Sánchez Munárriz, J., 497, 537, 544  
 Sánchez Oñoro, M., 021, 392  
 Sanchez Ospina, D., 202, 380, 495, 627, 666, 748  
 Sánchez Parrilla, M., 460  
 Sánchez Pozo, M.C., 085, 618  
 Sanchez Recio, M.D.M., 216  
 Sánchez Rodríguez, C., 798  
 Sánchez Sánchez, Á., 338, 691  
 Sánchez Solla, A., 551  
 Sánchez Torres, J.C., 091, 118, 127, 135, 143  
 Sánchez Zapardiel, J.M., 093, 094, 219  
 Sánchez-Escribano Del Palacio, F., 312, 625  
 Sánchez-Jiménez, F., 046, 096, 152  
 Sánchez-Margalet, V., 046, 152  
 Sánchez-Montes Moreno, S., 649, 656  
 Sanchez-Navarro, L., 412, 416  
 Sánchez-Yebra Romera, W.E., 285  
 Sancho, E., 576, 725  
 Sancho Cerro, A., 644  
 Sancho Fitos, E., 394, 411, 417, 617, 718  
 Sancho Rodríguez, N., 638  
 Sanders Vegara, J., 160, 257, 556, 581, 671, 813  
 Sandúa Condado, A., 180  
 Sanjurjo Saez, M., 140  
 Sans Mateu, M.T., 034, 673  
 Sans Mateu, T., 010  
 Sansano Galiano, R., 247, 260  
 Santamaría González, M., 102, 135, 143  
 Santamaría López, M., 097, 114, 225, 285  
 Santander Vaquero, C., 573

- Santés Bertó, M., 205, 230, 261, 501, 760, 780, 805  
 Santes García, J., 565, 597  
 Santiso Torreiro, N., 048  
 Santiuste Puente, C., 394  
 Santos Diez, I., 222, 498, 704  
 Santos Martín, A., 464, 514, 616, 730  
 Santos Zorrozua, B., 374, 488  
 Santotoribio Camacho, J.D., 101, 489, 739  
 Sanz Barriga, H.A., 168, 383, 424, 425, 426, 479, 511  
 Sanz Casado, A., 732  
 Sanz De Benito, M.Á., 269, 370, 573, 574, 633, 734, 766, 833  
 Sanz De Pedro, M.P., 523, 745  
 Sanz Fernández, R., 798  
 Sanz García, P., 182, 242, 763  
 Sanz Gea, C., 250, 255, 274, 453, 513, 742  
 Sanz Gómez, J., 093, 094, 124, 237, 496  
 Sanz Gómez, M., 093  
 Sanz Lobo, I., 083  
 Sanz Martín, M.P., 370, 734  
 Sanz Martín, M.D.P., 220, 574, 633, 766  
 Sanz Pinazo, M.B., 151, 263, 458  
 Sanz Ruperez, A., 659, 679  
 Sáenz Zamarro, M.I., 138  
 Sanz-Casla, M.T., 661, 715  
 Sanz-Felisi, M.I., 203, 446, 535, 622  
 Sartorius Yáñez, A.M., 375  
 Sarvisé Buil, C., 283  
 Satué Palacian, M., 135  
 Saura Montalbán, J., 667  
 Schweiss, M.O., 831  
 Seco García, M.L., 195  
 Seco Moro, M.N., 131, 379  
 Sefrioui, K., 214  
 Segovia Amaro, M., 179  
 Segurana, A., 621  
 Seguridad De Paciente, C., 652  
 Seijas Martínez-Echevarría, V., 737  
 Seijas Pereda, L., 308  
 Selva Mora, A., 264, 278, 744  
 Sempere Rincón, P.M., 038, 082  
 Septien Martín, A., 221, 378, 484, 782  
 Serrando Querol, M., 057  
 Serrano Balazote, P., 635  
 Serrano Domingo, J.J., 765  
 Serrano López, C., 719  
 Serrano Lorenzo, P., 122, 124, 126  
 Serrano Martínez, S., 112, 628, 629, 756  
 Serrano Mira, A., 102  
 Serrano Olmedo, M.G., 015, 071, 214, 473, 582, 583  
 Serrano-Antón, A.-T., 178  
 Serres Gómez, M., 523  
 Sertal Parceró, R., 208, 349, 353, 381  
 Sidak, K., 287, 294, 551  
 Sierra Rivera, A., 047, 607, 702  
 Sifre Perelló, A., 796  
 Siguín Gómez, A., 028  
 Silvera Mejías, E.I., 384, 685, 826  
 Simarro Rueda, E., 464, 719  
 Simó Castelló, M., 016, 597  
 Simón Velasco, M., 523  
 Sirera Sirera, P., 590, 793, 824  
 Soblechero Martín, P., 080  
 Solano López, B., 111, 120, 235  
 Soldevila Fàbrega, F., 814  
 Solé Enrech, G., 420, 437, 463  
 Soler Gallardo, M.I., 379  
 Soler Sánchez, G., 178  
 Solsona Martínez, M., 235  
 Sonia, C.F., 817  
 Sopena Murillo, A.C., 060, 713  
 Soriano Pérez, M.J., 459  
 Sosa García, R.M., 062, 550  
 Soto Álvarez, S., 393  
 Suárez Díaz, R.M., 682  
 Suárez Garzón, L., 243  
 Suárez López, A., 307  
 Suárez Santamaría, M., 349, 353  
 Sufrate Vergara, B., 087, 142, 636  
 Swadak, B., 463
- T**
- Tadeo Garisto, V., 016, 565, 681  
 Tajada Alegre, P., 019, 249  
 Talavera González, C., 838  
 Tamarit López, J., 838  
 Tamayo Ballesteros, G., 456  
 Tamayo Hernández, E.C., 094, 122, 124, 126, 236, 239  
 Tami, M., 152  
 Tapia Artilles, C., 009, 362, 770, 771, 783, 818  
 Tarongí Sánchez, S., 836  
 Teixido Amorós, M., 060, 713  
 Tejedor Ganduxé, X., 355, 712  
 Tejedor Hernández, E., 206, 620, 738, 772, 781, 788  
 Tejedor Martínez, I., 292, 301, 333, 339  
 Tejel Puisac, R., 044, 241, 372, 387, 559, 619, 837  
 Tejerina Fontaiña, P., 057, 293, 717  
 Télez Sedano, M., 132  
 Téllez Marquès, M., 361, 483  
 Téllez Pérez, R., 031  
 Tena, B., 300  
 Tendero De La Asuncion, B., 061  
 Tenllado Giménez, R., 644  
 Tenreiro González-Llanos, C., 168, 551  
 Terrón Puig, M.M., 244  
 Thomlimson Alonso, L., 092, 710  
 Timoneda Timoneda, P.T., 047  
 Tirado Uyuni, N.C., 059, 197, 224, 233, 262, 595, 662, 757  
 Títos García, C., 463

Tolosa Antolín, A., 258  
 Tomás, D.J., 133  
 Tornero Marín, C., 582  
 Torralba Calero, M., 057, 293  
 Torralbo Martín, P., 117, 422, 831  
 Torreblanca, R., 157, 264, 278, 744  
 Torregrosa Benavent, A., 344, 345, 347, 538, 729  
 Torregrosa Quesada, M.E., 193, 217, 256  
 Torrejón Martínez, M.J., 231, 390, 393, 468, 661, 759  
 Torrella Esteban, P., 275, 638  
 Torres Fernández, M., 043, 341, 521, 566, 722, 743  
 Torres Hernández, J., 212, 514, 534, 558, 567, 568, 616, 812  
 Torres Mateos, S., 341, 722, 741, 743, 806  
 Torres Robledillo, S., 334, 531, 563, 564, 703, 773  
 Torres Romero, S., 680  
 Torrijos, L., 816  
 Torrubia Dodero, B., 359, 759  
 Tortosa, J., 791  
 Tortosa Carreres, J., 016, 033, 279, 447, 599, 681, 827  
 Tortosa Marín, F., 697  
 Toyos Martín, A., 063, 499  
 Trapé Pujol, J., 173, 626  
 Trapiella Pereiro, N., 083  
 Trapiello Fernández, W., 090, 258, 687  
 Trujillo Aguilar, C., 524  
 Tugues Peiro, A., 529

## U

Ubeda, C., 265, 273, 280  
 Ulecia Langa, B.E., 186, 655  
 Ulecia Langa, M.D.R., 186, 655  
 Ulici, A., 221, 642, 643, 815  
 Unceta Suárez, M., 113, 540, 546, 570, 834  
 Unidad Multidisciplinar De Enfermedades Minoritarias., 831  
 Urbina Lima, C., 324, 799  
 Urcelay Zaldúa, G., 321  
 Uriarte Carpio, J., 011, 022, 407, 448, 704  
 Uriarte Crespo, J., 498  
 Urrea Moreno, R., 181  
 Urrechaga, E., 669, 670  
 Urrechaga Igartua, E., 139  
 Urrutia González, C., 161, 700

## V

Valdazo Revenga, M.V., 414  
 Valderrama Sanz, S., 181  
 Valent López, D., 465  
 Valentín Aragón, L., 191, 430, 431, 432, 835  
 Valentín López, O., 324, 799  
 Valera Núñez, E., 109, 341, 348, 360, 524, 689, 741, 743

Valiña Amado, L., 760  
 Valladares Gómez, M.D.C., 276, 477  
 Valle García, M., 365  
 Valle T-Figueras, I., 354, 603  
 Vallejo Alonso, A.M., 021, 053, 392  
 Vallejo Recuna, P., 321  
 Vallés Díez, I., 609, 728, 735  
 Vallina López-Dóriga, I.F., 395, 548  
 Valor García, S., 371  
 Varela Martínez, I., 229  
 Varela Piñón, E., 220, 251, 370, 633, 833  
 Varo Cenarruzabeitia, N., 746, 777  
 Vazquez Jarén, E., 749  
 Vázquez Medell, J., 373  
 Vázquez Taveró, M.I., 081, 205, 230, 261, 272, 634, 760  
 Vazquez-Rivera, F., 817  
 Vega Benjumea, J., 218, 357, 363, 364, 820, 825  
 Vega Laso, L., 353  
 Velando Pascual, C., 095, 340, 351, 391, 401, 686  
 Velasco De Cos, G., 147, 185, 531, 575  
 Velasco Rejas, R., 382  
 Velasco Rodríguez, L., 156, 310  
 Velasco Romero, A., 313  
 Velázquez De Castro Del Pino, M.D.C., 097, 654  
 Velez De Mendizabal Arregui, A., 057, 293, 717  
 Veloso Rodríguez, I., 176, 342, 438, 476  
 Venegas Mascaró, C., 142  
 Venero López, J., 615  
 Venta Obaya, R., 784, 789  
 Vera García, M., 300  
 Vera Olivan, M., 455  
 Verdú, G., 433, 452, 506, 676  
 Verdú Bautista, G., 790, 842  
 Vericat Portolés, A., 111, 120, 235  
 Vicent Castello, A.M., 673  
 Vicente Pantoja, S., 204  
 Vicente Pérez, L.D.C., 034, 283, 673  
 Vicente Pérez, N., 329, 586  
 Vidal Martínez, J., 018  
 Vidal Plà, M., 463, 776  
 Vidal-Insua, Y., 817  
 Vidriales Vicente, M.I., 090, 258  
 Viedma Contreras, J.A., 378, 642, 643, 815  
 Vilariño-García, T., 046, 152  
 Vilas Basil, A., 307  
 Viles García, M., 816  
 Villà, M.C., 089  
 Villa García, J., 635  
 Villagrasa Cantón, M., 565, 681  
 Villalba Calatayud, A.M., 361, 483  
 Villalta Robles, M.V., 019, 249  
 Villamandos Nicas, V., 748  
 Villamarín López, P., 048  
 Villanueva Curto, S., 186, 778  
 Villar Mallo, N., 405, 415, 454, 584

Villar Torrubiano, D., 015  
Villarroel Salcedo, M., 728, 735  
Villena Ortiz, Y., 453, 513, 541  
Viloria Peñas, M.D.M., 119, 137  
Vima Bofarull, J., 541  
Viñals Bellido, I., 331, 647  
Viñambres Sánchez, T., 784, 789  
Virveda Chamorro, I.J., 061, 138, 694  
Visiedo Badal, D., 769  
Vives Almandoz, M.A., 610  
Voces-Marfil, S., 106  
Voyer Conde, S., 385

## W

Weiland González, M., 103, 580  
Wikström Fernández, S., 275

## Y

Yahyaoui Macías, R., 800, 825  
Yáñez Soria, S., 354, 470, 603

## Z

Zabalegui Goicoechea, A., 668  
Zafrilla García, L., 165, 719  
Zapata Cobo, P., 140  
Zapico Muñiz, E., 502, 503  
Zaro Bastanzuri, M.J., 749  
Zomeño Alcalá, O., 058  
Zopeque García, N., 153  
Zorzano Valero, A., 004  
Zudaire Fuertes, T., 698





# LABCLIN

18-20 OCTUBRE 2023

XVII CONGRESO  
NACIONAL DEL  
LABORATORIO  
CLÍNICO

---

PALACIO DE CONGRESOS  
ZARAGOZA

**AEBM-ML**  
Asociación Española de  
Biopatología Médica - Medicina de Laboratorio

**AEFA** Asociación  
Española del  
Laboratorio  
Clínico

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio